

⑬ 日本国特許庁 (JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭62-103084

⑬ Int. Cl. 4

C 07 D 487/04
205/08

識別記号

134

庁内整理番号

7169-4C

⑭ 公開 昭和62年(1987)5月13日

審査請求 未請求 発明の数 1 (全42頁)

⑮ 発明の名称 β -ラクタム化合物の製造方法

⑯ 特 願 昭60-290480

⑯ 出 願 昭60(1985)12月25日

優先権主張 ⑯ 昭59(1984)12月27日 ⑯ 日本 (JP) ⑯ 特願 昭59-279452

⑰ 発明者 砂川 淳 大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 住友製薬株式会社
内

⑰ 発明者 佐々木 章 大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 住友製薬株式会社
内

⑰ 発明者 合田 公志郎 大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 住友製薬株式会社
内

⑯ 出願人 住友製薬株式会社
⑯ 代理人 弁理士 大家 邦久 大阪市東区道修町2丁目40番地

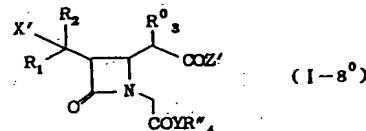
明細書

1. 発明の名称

β -ラクタム化合物の製造方法

2. 特許請求の範囲

1) 一般式 (I-8⁰)



(式中、R₁ および R₂ は同一でも、もしくは異なるてもよく、各々水素原子または低級アルキル基を示し、R⁰ は水素原子または低級アルキル基を示し、R₄ はカルボキシル基あるいはチオールカルボキシル基の保護基を示し、X' は水素原子または保護された水酸基を示し、Y は酸素原子または硫黄原子を示し、COZR₄ はカルボキシル基の活性エステル、もしくは活性酸無水物、チオールカルボキシル基の保護基で保護されたチオールカルボキシル基、置換アリールオキシカルボニル

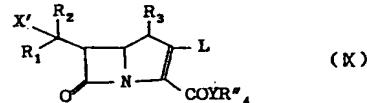
基、またはヘテロアリールオキシカルボニル基を示す。)

で表わされる化合物を塩基で処理し、反応液中の一般式

Z' \ominus

(式中、Z' は前記のとおりである。)

で表わされる活性エステルもしくは活性酸無水物の残基または保護されたチオールカルボキシル基のチオール残基をアルキル化剤またはアシル化剤で捕捉したのち、ひきつづいて同一反応容器内で、水酸基の活性エステル化剤で処理することにより一般式 (K)



(式中、R₁、R₂、R⁰、R₄、X' および Y は前記と同じ意味を有し、L は水酸基の活性エステル基を示す。)

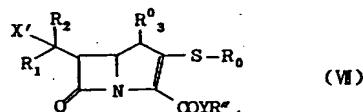
で表わされる化合物を製造し、さらに、① 塩基の

存在下で一般式(X)



(式中、 R_0 は有機基を示す。)

で表わされるメルカプタン化合物と反応させるか、または④上記メルカプタン化合物(X)の塩基との塩と反応させることを特徴とする一般式(VII)



(式中、 $R_1, R_2, R_3, R''_4, R_0, X'$ およびYは前記と同じ意味を有する。)

で表わされるカルバペネム化合物の製造方法。

2) 一般式(K)で表わされる化合物とメルカプタン化合物(X)またはその塩との反応が、一般式(K)で表わされる化合物を単離することなく、ひきつづいて、同一反応容器内で行われる特許請求の範囲第1項に記載の製造方法。

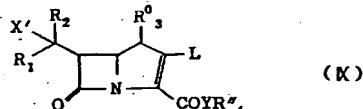
3) R_0^0 が低級アルキル基である特許請求の範囲第1項に記載の製造方法。

で表わされる化合物を塩基で処理し、反応液中の一般式



(式中、 Z' は前記のとおりである。)

で表わされる活性エステルもしくは活性酸無水物の残基または保護されたテオールカルボキシル基のテオール残基をアルキル化剤またはアシル化剤で捕捉したのち、ひきつづいて同一反応容器内で水酸基の活性エステル化剤で処理することを特徴とする一般式(K)



(式中、 R_1, R_2, R_3, R''_4, X' およびYは前記と同じ意味を有し、Lは水酸基の活性エステル基を示す。)

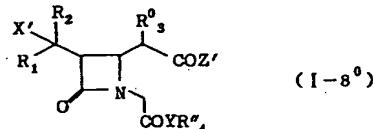
で表わされるカルバペネム化合物の製造方法。

6) R_0^0 が低級アルキル基である特許請求の範囲第5項に記載の製造方法。

特開昭62-103084(2)

4) R_0^0 がメチル基である特許請求の範囲第1項に記載の製造方法。

5) 一般式(I-8⁰)

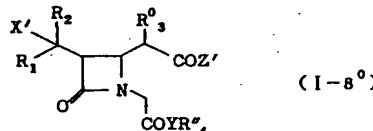


(式中、 R_1 および R_2 は同一でも、もしくは異なつていてもよく、各々水素原子または低級アルキル基を示し、 R_3^0 は水素原子または低級アルキル基を示し、 R''_4 はカルボキシル基あるいはテオールカルボキシル基の保護基を示し、 X' は水素原子または保護された水酸基を示し、Yは酸素原子または硫黄原子を示し、 COZ' はカルボキシル基の活性エステル、もしくは活性酸無水物、テオールカルボキシル基の保護基で保護されたテオールカルボキシル基、置換アリールオキシカルボニル基、またはヘテロアリールオキシカルボニル基を示す。)

7) R_0^0 がメチル基である特許請求の範囲第5項に記載の製造方法。

3. 発明の詳細な説明

本発明はカルバペネム化合物の新規な製造方法に関する。さらに詳しくは、本発明は一般式(I-8⁰)



(式中、 R_1 および R_2 は同一でも、もしくは異なつていてもよく、水素原子または低級アルキル基を示し、 R_3^0 は水素原子または低級アルキル基を示し、 R''_4 はカルボキシル基あるいはテオールカルボキシル基の保護基を示し、 X' は水素原子または保護された水酸基を示し、Yは酸素原子または硫黄原子を示し、 COZ' はカルボキシル基の活性エステル、もしくは活性酸無水物、テオールカルボキシル基の保護基で保護されたテオールカル

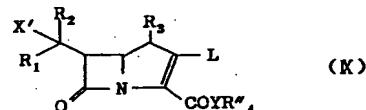
特開昭62-103084(3)

ボキシル基、置換アリールオキシカルボニル基、
またはヘテロアリールオキシカルボニル基を示す。) で表わされる化合物を塩基で処理し、反応液中の
一般式



(式中、 Z' は前記のとおりである。)

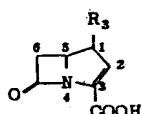
で表わされる活性エステルもしくは活性酸無水物の残基または保護されたチオールカルボキシル基のチオール残基をアルキル化剤またはアシル化剤で捕捉したのち、ひきつづいて同一反応容器内で、水酸基の活性エステル化剤で処理することにより
一般式 (K)



(式中、 $\text{R}_1, \text{R}_2, \text{R}'_3, \text{R}'_4, \text{X}'$ および Y は前述と同じ意味を有し、 L は水酸基の活性エステル基を示す。)

で表わされる化合物を製造し、さらに、①塩基の

最近に至りカルバペネム骨格の 1 位メチレン基がアルキル基で置換された化合物が合成され、特に 1-メチルカルバペネム化合物は例えば生体内安定性等において従来の 1 位無置換カルバペネム化合物に比べすぐれており、抗菌剤として極めて有用であることが報告されている。それにともない 1-アルキルカルバペネム化合物の有効な製造法の開発にも多くの興味がもたれている。



本発明者等は、カルバペネム化合物あるいは 1-アルキルカルバペネム化合物の製造方法について検討した結果、前記の本発明方法がカルバペネム化合物、特に 1-アルキルカルバペネム化合物の製造法として有利であることを見出し本発明を完成した。

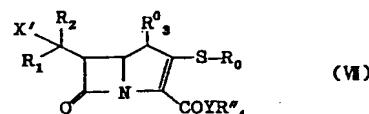
ここで、前記式における置換基について言及しておくる。

存在下で一般式 (X)



(式中、 R_0 は有機基を示す。)

で表わされるメルカプタン化合物と反応させるか、または②上記メルカプタン化合物 (X) の塩基との塩と反応させることにより一般式 (VII)



(式中、 $\text{R}_1, \text{R}_2, \text{R}'_3, \text{X}'$ および Y は前述と同じ意味を有する。)

で表わされるカルバペネム化合物を製造する方法に関する。

抗菌剤として有用な活性を有するチエナマイシン (米国特許第 3,950,357 号明細書; J.Am. Chem. Soc., 100, 313 (1978)) が天然から発見され、それが報告されて以来、種々のカルバペネム化合物を純合成的に得る方法が報告されている。

R_1, R_2 における低級アルキル基としては、例えばメチル、エチル、ローブロビル基等の炭素数 1 ~ 4 の低級アルキル基が挙げられ、 R'_3 における低級アルキル基としては、例えばメチル、エチル、ローブロビル基等の炭素数 1 ~ 4 の低級アルキル基が挙げられる。

X' における水酸基の保護基としては通常に用いられる保護基であれば特に限定はないが、例えば α -ブチルオキシカルボニル基のような炭素数 1 ~ 4 の低級アルコキシカルボニル基; 例えば 2-ヨク化エチルオキシカルボニル基、2,2,2-トリクロロエチルオキシカルボニル基のような炭素数 1 ~ 3 のヘロゲン化アルキルオキシカルボニル基; 例えばベンジルオキシカルボニル基、 α -ニトロベンジルオキシカルボニル基、 p -ニトロベンジルオキシカルボニル基のようなアラルキルオキシカルボニル基; 例えばトリメチルシリル基、 α -ブチルジメチルシリル基のような炭素数 1 ~ 4 の α -アルキルシリル基; 例えばメトキシメチル基、

2-メトキシエトキシメチル基、メチルチオメチル基のような置換メチル基；テトラヒドロピラニル基等を好適なものとして挙げることができる。

R''_4 におけるカルボキシル基またはチオールカルボキシル基の保護基としては一般的に用いられるもので可能であるが、好適には例えばメチル、エチル、イソプロピル、*tert*-ブチルのような直鎖状もしくは分枝鎖状の炭素数1～4の低級アルキル基；例えば2-ヨウ化エチル、2,2,2-トリクロロエチルのような炭素数1～3のハロゲノ低級アルキル基；例えばメトキシメチル、エトキシメチル、イソブトキシメチルのような炭素数1～4の低級アルコキシメチル基；例えばアセトキシメチル、プロピオニルオキシメチル、ブチリオキシメチル、ビペロイルオキシメチルのような炭素数1～5の低級脂肪族アシルオキシメチル基；例えば1-メトキシカルボニルオキシエチル、1-エトキシカルボニルオキシエチルのような炭素数1～4の低級アルコキシカルボニルオキシエチル基；例えばアリル、2-メチルアリル、3-

オキシカルボニルオキシ、*sec*-ブチルオキシカルボニルのような炭素数1～5の低級アルキルオキシカルボニルオキシ基；例えばメタンスルホニルオキシのような炭素数1～4の低級アルカンスルホニルオキシ基；例えば

ト

ルエンスルホニルオキシのようなアリールスルホニルオキシ基；例えばジメチルホスホリルオキシ、ジエチルホスホリルオキシのような（炭素数1～4の低級アルキル）ホスホリルオキシ基；例えばジ（フェニル）ホスホリルオキシのようなジアリールホスホリルオキシ基；例えばN-サクシイミドオキシ、N-フタルイミドオキシのような環状イミドオキシ基；イミダゾール、トリアゾールのようなヘテロアリール基；例えば3-（2-チオキソ）-チアソリジニルのようなヘテロシクロアルキル基等を挙げることができる。またCOZ'が保護されたカルボキシル基またはチオールカルボキシル基である場合に用いられるカルボキシル基の保護基は前述と同様のものを好適なものとして挙げることができる。

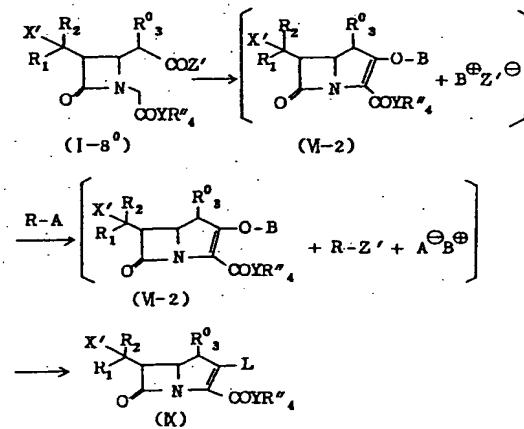
特開昭62-103084(4)

1-メチルアリル、3-フエニルアリルのような置換または無置換の炭素数3～10の2-低級アルケニル基；例えばベンジル、p-メトキシベンジル、2,4-ジメトキシベンジル、o-ニトロベンジル、p-ニトロベンジル、o-クロロベンジルのような置換あるいは無置換のモノアリールアルキル基；例えばジフェニルメチル、ジ-p-アニシルメチルのような置換あるいは無置換のジアリールアルキル基；例えばフェニル、p-クロロフェニル、2,4,5-トリクロロフェニル、p-ニトロフェニル、o-ニトロフェニル、p-メトキシフェニルのような置換あるいは無置換のアリール基；例えば2-ビリジル、3-ビリジル、4-ビリジル、2-ビリミジル、2-（4,6-ジメチル）ビリミジルのようなヘテロアリール基；およびフタリジル基等を挙げることができる。

COZ'がカルボキシル基の活性エステルまたは活性酸無水物である場合には、Z'基としては例えば塩素、臭素、ヨウ素のようなハロゲン原子；例えばエトキシカルボニルオキシ、イソプロピル

さらに置換アリールオキシ基としては好適なものとしてp-ニトロフェニルオキシ、o-ニトロフェニルオキシ、2,4,5-トリクロロフェニルオキシ等を挙げることができ。ヘテロアリールオキシ基としてはo-ビリジルオキシ、2-ビリジルオキシ等を挙げることができる。

本発明製造方法を下記反応式に従つてさらに詳しく説明する。



特開昭62-103084(5)

(式中、 $R_1, R_2, R^0_3, R^0_4, X', Y, Z'$ および L は前記と同じ意味を表わし、 B はアルカリ金属原子を示し、 $R-A$ はアルキル化剤あるいはアシル化剤を示す。)

一般式(I-8⁰)で表わされる化合物を不活性溶媒中、塩基で処理後、化合物(VI-2)を取り出すことなく、反応液中の活性エステルもしくは活性酸無水物の残基または保護されたチオールカルボキシル基のチオール残基(Z'^{-})をヨードメタン、ヨードプロパン、臭化アリル、臭化ベンジル、p-トルエンスルホン酸メチルエステル等のアルキル化剤、p-トルエンスルホニルクロリド、メタノスルホニルクロリド等のアシル化剤によつて捕捉した後、水酸基の活性エステル化剤と処理することにより、一般式(K)で表わされるカルバベヌム化合物へ誘導することができる。

ここで示される水酸基の活性エステルとは、例えば置換もしくは無置換アリールスルホン酸エステル、低級アルカンスルホン酸エステル、ハロゲノ低級アルカンスルホン酸エステルまたはジア

ン酸エステル、メタンスルホン酸エステル、ジフェニルホスホリクアシッドエステルを挙げることができる。アルカリ金属原子としてはリチウム、ナトリウム、カリウムなどが例示される。

不活性溶媒としては、不活性なものであれば特に限定はないが、好適なものとして例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、エチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素系溶媒、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルホスホリントリアミド(HMPT)、セーブタノール及びその混合溶媒等を挙げることができる。また好適な塩基としてはリチウムジイソプロピルアミド、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド、ソジウムアミド等のアミン類の金属塩、ポタシウムヒープトキサイド等のアルコール類の金属塩、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の水素化アルカリ金属類およびソジウムメチルスルフィニルメド等を挙げることができる。

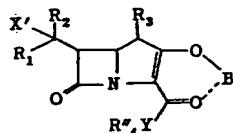
アリールホスホリクアシッドエステルを示すか、またはハロゲン化水素とのエステルであるハロゲン化物を示す。したがつて、水酸基の活性エステル化剤とは、化合物(VI-2)と反応して上述のような活性エステルを生成する試剤である。さらに、置換もしくは無置換アリールスルホン酸エステルとしては、例えばベンゼンスルホン酸エステル、p-トルエンスルホン酸エステル、p-ニトロベンゼンスルホン酸エステル、p-ブロモベンゼンスルホン酸エステルなどを、低級アルカンスルホン酸エステルとしては、例えばメタンスルホン酸エステル、エタンスルホン酸エステルなどを、ハロゲノ低級アルカンスルホン酸エステルとしては、例えばトリフルオロメタンスルホン酸エステルなどを、ジアリールホスホリクアシッドエステルとしては、例えばジフェニルホスホリクアシッドエステルなどを、またハロゲン化物としては、例えば塩素、臭素、ヨウ素化物などを挙げることができる。このようなアルコールの活性エステルの中で好適なものとしては、p-トルエンスルホ

塩基は反応が充分に進行するだけの量を用いることが望ましく、適当量は1.5～3当量ということができる。また反応は適宜冷却または加熱することにより抑制または促進することができるが、好適な反応温度は-75℃～50℃ということができる。

なお、反応終了後は通常の有機化学的手段によって成膜体を取り出すことができる。

R^0_3 が低級アルキル基である場合、一般式(I-8⁰)で表わされる化合物を不活性溶媒中、塩基で処理して得られるエノレートの塩(VI-2)は原料化合物(I-8⁰)の不齊炭素(C5位)に基づく立体をそのまま保持しており、化合物(K)に誘導後も原料化合物の R^0_3 のアルキル基の立体を保持したものが得られ、本反応によつてエピマー化することなく、カルバベヌム誘導体(K)が得られる。

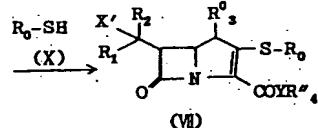
この場合、反応系内で生じるエノレート(VI-2)は以下の式



に示すようなキレート構造をとつている可能性がある。

水酸基の活性エステル化剤は反応が充分に進行するだけの量が必要であり、一般式(I-8)で表わされる化合物に対して1~1.5当量用いて行うことができる。反応温度は-78°C~60°Cの範囲で行われるが、-40°C~10°Cの範囲が好適である。

さらに、前記一般式(I-8°)で表わされる化合物からカルバペネム化合物(VI)を直接に得ることを所望する場合には、化合物(I-8°)を④で述べた方法によつてカルバペネム誘導体(X)に誘導後化合物(X)をとり出すことなく、さらにメルカブタン化合物(X)



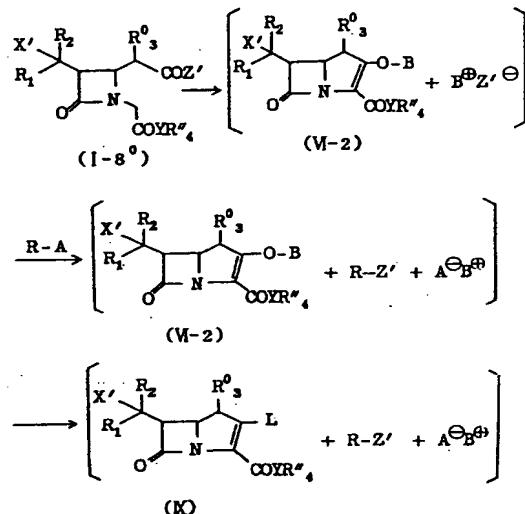
[式中、R₁、R₂、R⁰₃、R⁰₄、R₀、R-A、B、X'、YおよびZ'は前記と同じ意味を有する。]

この場合メルカブタン化合物(X)との処理において、加えられる塩基は最初の処理(閉環反応)に用いられるものと同一でも異なつていてもよく、またさらに別の不活性溶媒を加えることにより反応を促進することもできる。

この場合の塩基としては、前記した化合物(VI-2)に変換する際に用いられるものの他に、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]クオニン-7-エニン(DBU)、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナ-5-エン(DBN)、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(DABCO)等の有機塩基を挙げることがで

特開昭62-103084(6)

[式中R₀は前記と同じ意味を有する。]および塩基を加えて処理することにより一般式(VI)で表わされるカルバペネム化合物へ導くことができる。これを次の反応式に示す。



きる。またさらに反応促進のために添加される不活性溶媒としては、好適にはアセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等を挙げることができる。

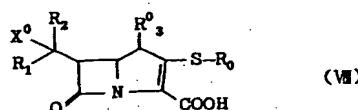
メルカブタン化合物(X)とともに加えられる塩基は反応が充分進行するだけの量が必要であり、メルカブタン(X)に対して通常1~1.5当量を用いて行うことができる。メルカブタン(X)は反応が充分進行するだけの量が必要であり、大過剰量を用いることができるが化合物(I-8°)に對して1~2当量を用いて行うことができる。なお、メルカブタン化合物(X)および塩基は、上述のように各々を個別に加えるか、またはこれに代えてメルカブタン化合物(X)と塩基との塩を加えてよい。

なお、一般式(X)で表わされるカルバペネム誘導体を単離した場合には、該誘導体とメルカブタン化合物(X)とを上述の方法と同様にして反応させることにより、一般式(VI)で表わされるカルバペネム化合物を製造することができる。

特開昭62-103084(7)

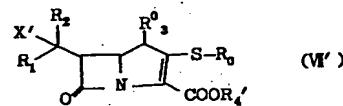
以上のようにして、 β -ラクタム化合物(I-8⁰)から一般式(X)で表わされるカルバペネム誘導体、または必要に応じて一般式(VI)で表わされるカルバペネム化合物を製造することができる。

このようにして得られるカルバペネム化合物(VI)は、以下のようにして容易にカルバペネム化合物(VII)を製造することができる。



[式中、R₁、R₂、R₃⁰ および R₀ は前述と同じ意味を有し、X⁰ は水素原子または水酸基を示す。] へ導くことができる。

(H) 前記一般式(VI)においてYが硫黄原子である場合には、該化合物、すなわち一般式(VII')

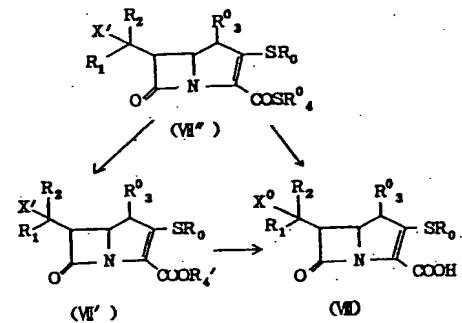


鉛による還元が好適であり、保護基がアラルキルオキシカルボニル基、アラルキル基、ベンズヒドリル基である場合には白金あるいはパラジウム-炭素のような触媒を用いる接触還元反応が好適である。この接触還元反応で使用される溶媒としては、メタノール、エタノールのような低級アルコール類、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類もしくは酢酸、またはこれらの有機溶媒と水あるいはリン酸、モルホリノプロパンスルホン酸等の緩衝液との混合溶剤が好適である。反応温度は0℃～100℃の範囲で行われるが、0℃～40℃の範囲が好適である。また水素圧は常圧あるいは加圧下で行うことができる。また、保護基がD-ニトロベンジルオキシカルボニル基またはD-ニトロベンジル基である場合には、光反応によつても保護基を除去することができる。

(I) 前記一般式(VII')においてYが硫黄原子である場合には、該化合物(VII'')から次のようにしてカルバペネム化合物(VII)を製造することができる。

[式中、R₁、R₂、R₃⁰、R₀ および X' は前述と同じ意味を有し、R₄' はカルボキシル基の保護基を示す。]

で表わされる化合物から、水酸基の保護基の除去反応、カルボキシル基の保護基の除去反応あるいはアミノ基の保護基の除去反応を適宜組合せて行うことにより、抗菌活性を有する一般式(VII)で表わされるカルバペネム化合物を得ることができる。保護基の除去はその種類により異なるが一般に知られている方法によつて除去される。例えば前記一般式(VII')において、水酸基の保護基および硫素原子の保護基がヘロゲノアルコキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基である化合物、カルボキシル基の保護基がヘロゲノアルキル基、アラルキル基またはベンズヒドリル基である化合物は適当な還元反応に付することによつて保護基を除去することができる。そのような還元反応としては保護基がヘロゲノアルコキシカルボニル基やヘロゲノアルキル基である場合には、酢酸、テトラヒドロフラン、メタノール等の有機溶媒と亜



[式中、R₁、R₂、R₃⁰、R₀、X' および X⁰ は前述と同じ意味を有し、R₄' はテオールカルボキシル基の保護基を示す。]

すなわち、化合物(VII'')からは必要に応じて前述のごとく各種の保護基の除去反応に付し、テオエステル基については公知の各種の触媒による加水分解によつて一般式(VII)で表わされるカルバペネム化合物へ誘導できるが、例えばトリフルオロ酢酸銀等の銀塩の存在下アルコール類と処理することにより化合物(VII')に変換後、前述(H)と同様の

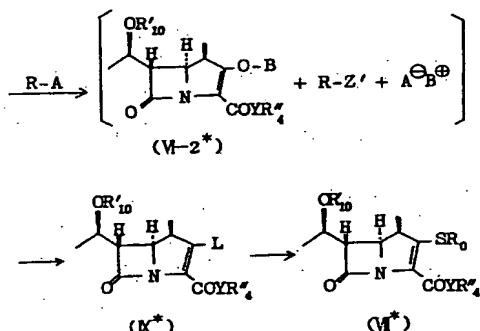
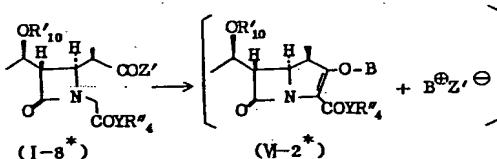
特開昭62-103084(8)

処理により、カルバペネム化合物(VII)を得ることができる。さらに、シラノール等のシリル化合物との処理によつても直接カルバペネム(VII)を得ることができる。

カルバペネム化合物(VII')及び(VII'')における3位置換基SR₀のR₀はこれまで知られているカルバペネム化合物に用いられているものであればいざれでもかまわないが、例えば以下のような例をあげることができる。すなわち、置換および無置換の、炭素数1～10のアルキル基もしくはアルケニル基；環中に3～6ケの炭素原子を有するシクロアルキル基、アルキルシクロアルキル基、シクロアルキル-アルキル基；フェニル等のアリール基、アリール部がフェニルであり、アルキルが炭素数1～6ケのアリールアルキル基；ヘテロアリール基、ヘテロアリールアルキル基、ヘテロシクロアルキル基；なお、上述の基はアミノ基、モノ、ジ-およびトリアルキルアミノ基、ヒドロキシル基、アルコキシ基、メルカプト基、アルキルテオ基、フェニルテオ等のアリールテオ基、ス

ルフアモイル基、アミジン基、グアニジノ基、ニトロ基、クロロ、ブロモ、フルオロ等のハロゲン基、シアノ基、およびカルボキシル基からなる群から選ばれる少なくとも一つの置換基を有してもよい；上述のヘテロ環部分のヘテロ原子は1～4ケの酸素、窒素又は硫黄原子からなる群から選ばれ；上述の置換基のアルキル部分は1～6ケの炭素原子を有する。

必ずしも以下に示したものに限定されるものではないが、本発明の製造方法を、1-β-メチルカルバペネム化合物の製造法を例にあげて以下に示す。



(式中、R⁴、Y、Z'、B、R-A、LおよびR₀は前述と同じ意味を有し、R'₁₀は水酸基の保護基を示す。)

一般式(I-8*)で表わされるβ-ラクタム化合物を以下の順序、

- 1) 不活性溶媒中、塩基で処理する；
- 2) Z'^{\ominus}をアルキル化剤あるいはアシル化剤で捕捉する；
- 3) 水酸基の活性エ斯特化剤で処理する；

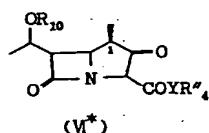
さらに必要に応じて

4) メルカプタン誘導体(X)



(式中、R₀は前述と同じ意味を有する。)と塩基の存在下で反応させるか、あるいはメルカプタン誘導体(X)の塩基との塩と反応させる；で順次同一容器内で反応させることによつて一般式(X*)あるいは(VI*)で表わされるカルバペネム化合物を製造することができる。

上記1)、2)、3)の反応を同一容器内で行わず、化合物(I-8*)を1)で示される反応に付した後、反応後処理を行つて得られる一般式(VI*)



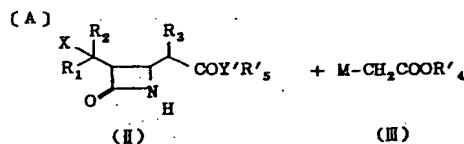
(式中、R⁴、R₁₀およびYは前述と同じ意味を有する。)

示される化合物は各種の条件で、例えば塩基存在下での反応後処理、高濃度溶液での保存、アセ

特開昭62-103084(9)

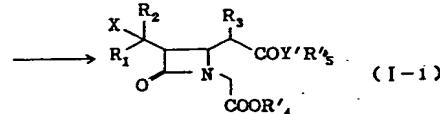
トニトリル等の極性溶媒を用いた溶液中での存存によつて、1位の β -メチル基のエピマー化が進行し易い。このことから一般式(VI*)で表わされる化合物を取り出した後、化合物(VI*)より一般式(X*)で表わされる化合物を立体選択的に大量に製造する場合には問題があると考えられる。これに対して、反応系内で化合物(VI*)ではなく化合物(VI-2*)のまま、化合物(X*)に誘導する方法は、1位 β -メチル基のエピマー化を起こすことなくカルバペネム化合物(X*)あるいは(VI*)へ導くことができるので有利である。

前記一般式(I-8⁰)において、 R^0_3 が水素原子である原料化合物は公知の方法またはそれと同様の方法で製造することができ、 R^0_3 が低級アルキル基である原料化合物は、例えば次のようにして製造することができる。



素類、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル等のエーテル類、塩化メチレン、ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、アセトン、メチレインプチルケトン等のケトン類、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルホスホリジクアミド(HMPT)、ヒープタノール、水等の單一または混合溶媒を好適なものとして挙げることができる。また好適な塩基としては、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]一ウンデカーナーエン(DBU)等の有機塩基、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の水素化アルカリ金属類、ソジウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド等のアミン類の金属塩、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、カリウムヒープトキシド等の各種の塩基を挙げることができる。

さらにまた、相關移動触媒としては、例えはベンジルトリエチルアンモニウムクロライド、テトラヒドロアントラニウムプロマイド、テトラ



(式中、 R_1, R_2 および R_4 は前記と同じ意味を有し、 X は水素原子、水酸基または保護された水酸基を示し、 Y' は酸素原子または硫黄原子を示し、 R_3 は低級アルキル基を示し、 R'_5 はカルボキシル基の保護基またはチオールカルボキシル基の保護基を示す。 M は水酸基の活性エステルを示す。) 一般式(II)で表わされる化合物と一般式(III)で表わされる酢酸誘導体とを不活性溶媒中、塩基の存在下で反応させることによつて一般式(I-1)で表わされる β -ラクタム化合物を得ることができる。

本反応においては必要に応じて相間移動触媒(Phase transfer catalyst)を用いることができる。

本N-アルキル化反応に用いられる不活性溶媒としては、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水

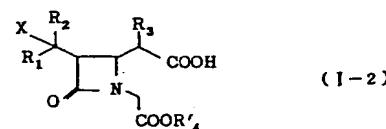
エチルアンモニウムプロマイド等を必要に応じて用いることができる。

塩基の量および相間移動触媒を用いる場合のその触媒の量は、反応が充分に進行するだけの量を用いることが望ましく、また反応は適宜冷却または加熱することにより抑制または促進することができる。

なお水酸基の活性エステルである M として好適なものとしては、例えはメシレート、トシレート等のスルホニルエステル、塩素原子、臭素原子、沃素原子等のハロゲン原子等をあげることができる。

(B-1) 前記一般式(I-1)において Y' が硫黄原子である場合には、該化合物を選択的加水分解反応に付すことにより

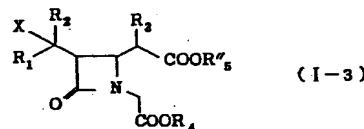
一般式(I-2)



(式中、 R_1, R_2, R_3, R'_4 および X は前述と同じ意味を示す。)

で表わされる β -ラクタム化合物を得ることができる。選択的加水分解反応は通常の方法、例えば塩基性条件下での加水分解法に従つて実施することができる。

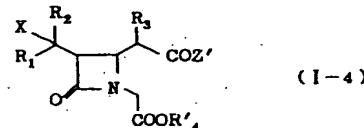
(B-2) 前記一般式 (I-1)において Y' が水素原子である場合には、該化合物の保護基 R'_4 および R'_5 の一方または两者を除去することにより一般式 (I-3)



(式中、 R_1, R_2, R_3 および X は前述と同じ意味を示し、 R'_5 は水素原子またはカルボキシル基の保護基を示し、 R'_4 は水素原子またはカルボキシル基もしくはチオールカルボキシル基の保護基を示す。ただし、 R'_5 および R'_4 の少なくとも一方は

(b) の方法における保護基 R'_4 の導入、保護基 R'_5 の除去はいずれも通常の一般的方法に従つて実施することができる。

(C) さらに前記一般式 (I-2) で表わされる化合物を各種の公知の方法でカルボン酸誘導体の活性エステル、活性酸無水物、チオールエステル、アリールエステルまたはヘテロアリールエステルとすることにより一般式 (I-4)



(式中、 R_1, R_2, R_3, R'_4, X および COZ' は前述と同じ意味を示す。)

で表わされる β -ラクタム化合物を製造することができる。

本反応は例えば次のようにして実施することができる。

(1) 例えはオキザリルクロリド、塩化チオニル等

水素原子である。)

で表わされる化合物とし、さらに、

(1) 一般式 (I-3)において R'_5 および R'_4 がいずれも水素原子である場合には該化合物に保護基 R'_4 を導入するか、または

(2) 一般式 (I-3)において R'_5 が保護基であり、 R'_4 が水素原子である場合には、該化合物に新たな保護基 R'_4 を導入したのち R'_5 で表わされる保護基を選択的に除去する

ことにより前記一般式 (I-2) で表わされる β -ラクタム化合物を得ることができる。

保護基 R'_4 および / または R'_5 の除去方法は保護基の種類によって異なるが、それ自体公知的一般的手法、例えば加水分解、接触還元法、酸または塩基による処理あるいは還元的手法等により実施することができる。 R'_4 または R'_5 の一方を選択的に除去する場合には、そのような選択的の反応が可能となるようあらかじめ R'_4 と R'_5 の組み合せを選んでおけばよい。

上記(1)の方法における保護基 R'_4 の導入および

のハロゲン化剤をそのままあるいは塩基の存在下で反応させて酸ハライドを製造することができる。

(2) 例えはクロルギ酸エチル等のクロロホーメートエステルを塩基の存在下で用いて混合酸無水物を製造することができる。

(3) 1,1'-カルボニルジイミダゾールで処理することによりアシリイミダゾール誘導体を製造することができる。

(4) テアソリジン-2-チオンをジクロロヘキシカルボジイミド (DCC) 等の脱水剤の存在下で反応させてアシリチアソリジン-2-チオン誘導体を製造することができる。

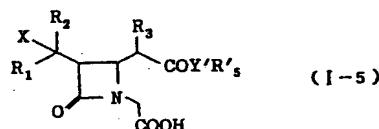
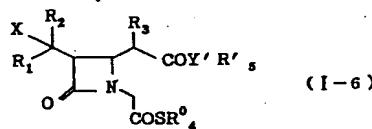
(5) 置換あるいは無置換のテオフェノール、4,6-ジメチル-2-メルカブトピリミジン、2-メルカブトピリジン等、DCC 等の脱水剤を用いて結合させると前述の酸ハライド、混合酸無水物あるいはアシリイミダゾール誘導体等の活性エステルと反応させる等、通常のメルカブタンのアシリ化反応に付すことによりチオール

特開昭62-103084(11)

エステルを製造することができる。

(H) N-ヒドロキシキクシイミド、N-ヒドロキシフルタリイミド、置換あるいは無置換のフェノール類、2-ビリドン類と、前述のオールエスチルを製造する場合と同様処理に付すことにより活性エステルを製造することができる。

(D)

+
HSR⁰₄HSR⁰₄

(式中、R₁、R₂、R₃、R'₅、XおよびY'は前記と同じ意味を示し、R⁰₄はテオールカルボキシル基の保護基を示す。)

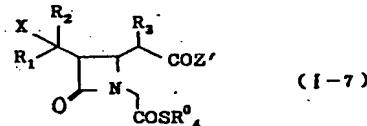
前記一般式(I-1)で表わされる化合物の保護基R'₄を選択的に除去して得られる一般式(I-5)で表わされるカルボン酸誘導体と一般式

(式中、R⁰₄は前記と同じ意味を示す。)

で表わされる化合物を反応せしめることにより一般式(I-6)で表わされるβ-ラクタム化合物を製造することができる。

本反応は通常のメルカプタン基のアシル化方法に従つて実施することができる。

(E) さらに一般式(I-7)

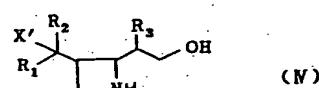
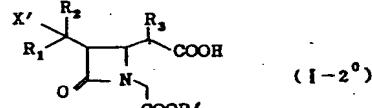
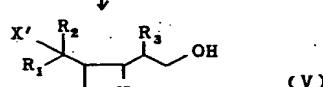


(式中、R₁、R₂、R₃、R'₄、XおよびZ'は前述

と同じ意味を示す。)

で表わされるβ-ラクタム化合物は、前述の(B)、(C)で説明した方法に従つて、前記一般式(I-6)で表わされる化合物から製造することができる。

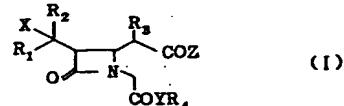
(F)

+
M-CH₂COOR'₄

(式中、R₁、R₂、R₃、R'₄、XおよびMは前記と同じ意味を示す。)

一般式(V)で表わされるアルコール誘導体と一般式(III)で表わされる酛酸誘導体とを不活性溶媒中、塩基の存在下で反応させることによつて一般式(V)で表わされるβ-ラクタム化合物を得た後、この化合物(V)を酸化剤で処理することにより一般式(I-2⁰)で表わされるβ-ラクタム化合物を得ることができる。本M-アルキル化反応は前の(A)で述べた方法と同様によつて行うことができる。さらにそれに続く酸化反応は、一般に一级アルコールをカルボン酸に導く際に用いられる各種の酸化反応の類似が可能であり、種々の酸化剤の使用が可能であるが、例えば酸化クロム(V)-硫酸、酸化クロム-ビリジン等を挙げることができる。

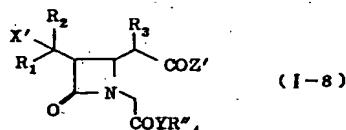
以上のようにして一般式(I)



(式中、 R_1, R_2, R_3, R_4 および Y は前記と同じ意味を示し、 COZ' はカルボキシル基、カルボキシル基の活性エステル、カルボキシル基の活性酸無水物、カルボキシル基の保護基で保護されたカルボキシル基、またはチオールカルボキシル基の保護基で保護されたチオールカルボキシル基を示す。)

で表わされる β -ラクタム化合物を製造することができる。

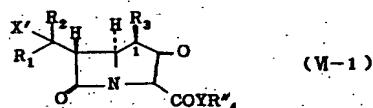
前記一般式 (I-4) または (I-7) で表わされる β -ラクタム化合物において、 X が水酸基である場合にはさらに該化合物の水酸基を通常の方法により保護することにより一般式 (I-8)



(式中、 $R_1, R_2, R_3, R_4, X', Y$ および Z' は前記と同じ意味を示す。)

する前記の方法と同様の条件で反応させ、反応終了後は通常の有機化学的手段によつて生成体を取り出すことにより実施することができる。

しかしながら例えば一般式 (VI-1)



で表わされる化合物の 1 位のアルキル基は塩基での処理あるいは環縮等の後処理時にエピマー化する可能性があり、その取り扱いには注意を要する。

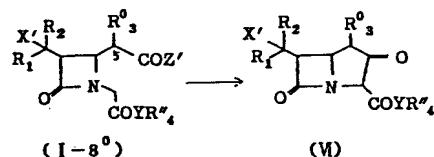
次いで、一般式 (VI) で表わされる化合物を、特開昭57-123182号公報等に記載の方法、あるいはその類似の方法で前記カルバペネム化合物 (VI) へ誘導することができる。

なお、前記原料化合物 (VI) は特開昭57-123182号公報等に記載の公知の方法に準じて製造するか、または、 X が硫黄原子である原料化合物を所望する場合には、さらに、前述の一般式 (I-6) で表わされる化合物の製法と同様に、通常

特開昭62-103084(12)

で表わされる β -ラクタム化合物、すなわち前記一般式 (I-8⁰) において R_3^0 が低級アルキル基である化合物を製造することができる。

なお、前記一般式 (VI) で表わされる化合物は、以下の方法によつて製造することもできる。

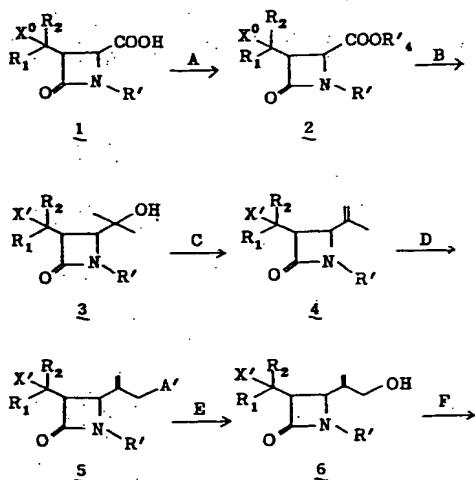


(式中、 $R_1, R_2, R_3^0, R_4^0, X', Y$ および Z' は前記と同じ意味を示す。)

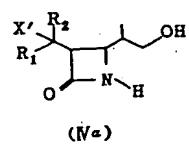
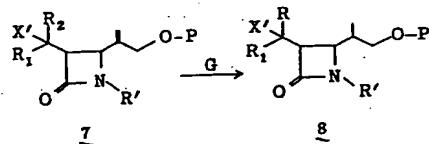
β -ラクタム化合物 (I-8⁰) を不活性溶媒中塩基で処理することによつて、一般式 (VI) で表わされる化合物を得ることができる。本反応では、 R_3^0 が低級アルキル基である場合、原料化合物 (I-8⁰) の 4 位の β -ラクタム環と結合する不斉炭素 (C5 位) に基づく立体を保持した生成物 (VI) を主生成体として得ることができる。本反応は、化合物 (I-8⁰) を閉環して化合物 (VI-2) と

の方法に従つて $-SR_4$ 基を導入することにより製造することができる。

また原料化合物 (VI) は特開昭55-89285号公報に記載の公知の方法に準じて製造することができるが、例えば以下に示す方法によつても製造することができる。



特開昭62-103084(13)



(式中、 R_1, R_2, X^0 および X' は前記と同じ意味を有し、 R' は窒素原子の保護基、 A' はハロゲン原子、 P は水酸基の保護基を示す。)

A工程 一般式2で示される化合物は通常、カルボン酸よりエステルを得る各種の公知の方法によつて、例えば塩基の存在下で、特開昭58-96060号公報に記載の方法で得られるカルボン酸¹を各種のアルキルハライドと反応させると、低級アルコールとの脱水反応によつて得ることができる。

ることができる。

G工程 一般式8で示される化合物は化合物7を、例えば接触還元のような水素添加に付すことにより得ることができる。

H工程 一般式(IVa)で示される化合物は化合物8を水酸基の保護基Pとしてアミノ基の保護基R'の除去反応を同時あるいは順次実施して得ることができる。

前記一般式(I)で示される化合物の3位、4位の炭素原子、4位の置換基内のピラクタム環と結合する炭素原子あるいは、例えば $R_1=\text{メチル}$ 、 $R_2=\text{水素原子}$ 、 $X=\text{水酸基}$ の場合の如く、 R_1, R_2, X が各々異なる場合の3位の置換基内のピラクタム環と結合する炭素原子はいすれも不齊炭素である。従つて一般式(I)で示される化合物には不齊炭素に基く光学異性体および立体異性体が存在し、これらの異性体がすべて单一の式で示されているが、これによつて本発明の記載の範囲は限定されるものではない。しかしながら、好適には、4位の炭素原子がチエナマイシンと同配位である下式

B工程 一般式3で示される化合物は化合物2をメチルマグネシウムハライド、あるいはメチルリチウム等の有機金属化合物と不活性溶媒中で反応させ、 X^0 が水酸基である場合には一般的に用いられる水酸基の保護反応に付して得ることができる。

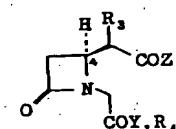
C工程 一般式4で示される化合物は、化合物3を塩基の存在下あるいは非存在下に塩化チオニル、塩化トシリ等の脱水試剤によつて行われる脱水反応に付すことにより得ることができる。

D工程 一般式5で示される化合物は、化合物4を不活性溶媒中、アリルメチル基をハロゲン化する際に用いられる各種のハロゲン化剤、例えば分子状ハログン、N-ハログノサクシイミド等と反応させることにより得ることができる。

E工程 一般式6で示される化合物は化合物5を銅、銀等の重金属の低原子価イオン塩の存在下に加水分解することにより得ることができる。

F工程 一般式7で示される化合物は化合物6を一般的な水酸基の保護反応に付すことにより得

配位の化合物を挙げることができる。



次に実施例、参考例をあげて本発明をさらに具体的に説明するが、本発明はもちろんこれらによつてなんら限定されるものではない。

なお、略号の意味は次のとおりである。

TBDMS : t-ブチルジメチルシリル基

Me : メチル基

Ph : フェニル基

Z : ベンジル基

t-Bu : t-ブチル基

PNB : p-ニトロベンジル基

PMB : p-メトキシベンジル基

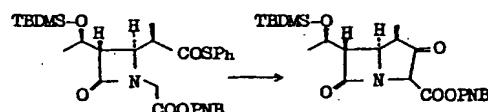
Im : 1-イミダゾリル基

Bt : 1-ベンゾトリアゾリル基

Ac : アセチル基

PNZ : p-ニトロベンジルオキシカルボニル基
DAM : ジー(p-アニシル)メチル基

実施例 1-1-(1)



(3S,4S)-3-((1R)-1-*t*-ブチルジメチルシリルオキシエチル)-4-((1R)-1-フェニルテオカルボニルエチル)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニルメチル-2-アセチノン(7.0mg)を乾燥トルエン(0.6mL)にとかし、氷冷下、水素化ナトリウム(5.0g油性)(125mg)の乾燥テトラヒドロフラン(0.1mL)の懸濁液に滴下し、30分搅拌した。p-トルエンスルホン酸1水和物5.7mgを加え、さらに10分間搅拌後冷却した酢酸エチル2.0mLで希釈し、饱和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒留去し(4R,5R,6S,8R)-4-メチル-6-(1-*t*-ブチルジメチルシリルオキシエチル)

ロフラン(4:1)の混合溶媒0.6mLにとかし、氷冷下に水素化ナトリウム(5.0g油性)1.1gを加えて1時間搅拌し、反応混合物をそのままNMR測定した。

実施例 1-1-(3)

実施例 1-1-(2)に記載された反応を重ベンゼン-*t*-ブチルジメチルシリルスルホキシド(9:1)の混合溶媒中で実施し、反応液をそのままNMR測定した。

NMRスペクトルデータ

実施例番号	溶媒	5-H	6-H
1-1-(2)	C ₆ D ₆ -THF ₄ (4:1)	3.08, d J=6.3Hz	3.93, d J=8.9Hz
1-1-(1)	C ₆ D ₆ -THF ₄ (4:1)	2.98, dd J=2.6と5.3Hz	4.08, dd J=2.6と7.9Hz
1-1-(3)	C ₆ D ₆ -DMSO ₄ (9:1)	3.16, d J=7.3Hz	4.00, d J=7.6Hz
1-1-(1)	C ₆ D ₆ -DMSO ₄ (9:1)	3.08, dd J=2.6と5.0Hz	4.10, dd J=2.6と7.9Hz

なお、4- α -メチル体である(4S,5R,6S,8R)-4-メチル-6-(1-*t*-ブチルジメチルシリルオキシエチル)-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-3,7-ジオン-2-カルボン酸p-ニトロベンジルエステルを得た。

特開昭62-103084(14)

-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-3,7-ジオン-2-カルボン酸p-ニトロベンジルエステルを得た。

IR^{neat}(cm⁻¹): 1760, 1605, 1520, 1460, 1350, 1250, 1220, 1110, 1045, 835, 780, 738;
NMR^δ(CDCl₃): 1.21(3H, d, J=7.6Hz), 1.29(3H, a, J=6.3Hz), 2.80(1H, m), 3.22(1H, dd, J=2.3と6.3Hz), 4.18(1H, dd, J=2.3と1.9Hz), 4.29(1H, m), 4.72(1H, s), 5.30(2H, ABq, J=13.2Hz), 7.54(2H, d, J=8.9Hz), 8.24(2H, d, J=8.9Hz)。

実施例 1-1-(2)

(3S,4S)-3-((1R)-1-*t*-ブチルジメチルシリルオキシエチル)-4-((1R)-1-フェニルテオカルボニルエチル)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニルメチル-2-アセチノン(6.0mg)を重ベンゼン-重テトラヒド

-ニトロベンジルエステルを、実施例 1-1-(2)と同様の処理をした場合、反応液は実施例 1-1-(2)とは異なるNMRスペクトルを示した。

NMR^δ(C₆D₆-THF₄(4:1)):

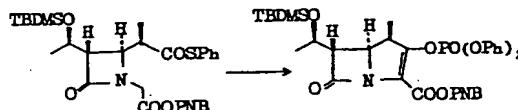
2.93(1H, d, J=6Hz, 5-H), 3.52(1H, d, J=9Hz, 6-H)。

また実施例 1-1-(1)で得た(4R,5R,6S,8R)-4-メチル-6-(1-*t*-ブチルジメチルシリルオキシエチル)-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-3,7-ジオン-2-カルボン酸p-ニトロベンジルエステルを実施例 1-1-(2)と同様の処理に付して反応液をNMR測定した。反応終了5分後では β -メチル体と α -メチル体がほぼ1:1で存在していることを示した。さらに5時間室温放置後では全て α -メチル体であつた。

なお実施例 1-1-(2)で得た反応液の5時間室温放置後のNMRスペクトルは β -メチル体のままであることを示した。

実施例 1-2

特開昭62-103084(15)

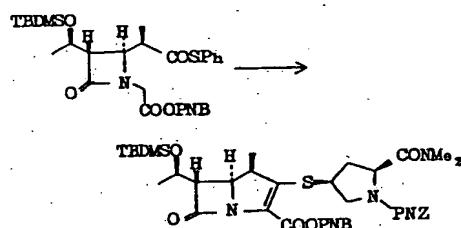


(3S,4S)-3-[(1R)-1-t-ブチルジメチルシリルオキシエチル]-4-[(1R)-1-フェニルチオカルボニルエチル]-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニルメチル-2-アゼチジノン (117mg, 0.2 mM) を乾燥テトラヒドロフラン-トルエン (1:1) の混合液 (1.2mL) にとかして、水素化ナトリウム (50% 油性) (2.2mg, 0.46 mM) と乾燥テトラヒドロフラン-トルエン (1:1) の混合液 (0.2mL) との懸濁液に -20°C で滴下し、1 時間攪拌後、ヨードメタンの 2M テトラヒドロフラン溶液 (0.1mL) を加え、さらに 30 分攪拌した。次にジフェニルクロロホスフェート 5.6mg (0.21 mM) を 0.1mL の乾燥トルエンにとかして滴下し、1.5 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル 2.0mL で希釈し、食塩水で数回洗浄後、硫酸マグネシウム-炭酸カル

リウム (10:1) の混合乾燥剤で乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィーにて精製し (4R, 5R, 6S, 8R)-3-ジフェニルホスホリオキシ-4-メチル-6-(1-t-ブチルジメチルシリルオキシエチル)-1-アザビシクロ (3,2,0) ヘプト-2-エン-7-オノ-2-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステル (115mg) を得た。

IR_{max} (cm⁻¹): 1775, 1725, 1630, 1585, 1518, 1482, 1340, 1285, 1185, 1160, 938, 825, 770; NMR_d (CDCl₃): 0.06 (3H, s), 0.07 (3H, s), 0.86 (9H, s), 1.20 (3H, d, J=7.9Hz), 1.23 (3H, d, J=6.3Hz), 3.29 (1H, dd, J=3.0 and 6.0Hz), 3.43 (1H, m), 4.22 (2H, m), 5.28 (2H, ABq, J=13.5Hz), 7.56 (2H, d, J=8.9Hz), 8.14 (2H, d, J=8.9Hz).

実施例 1-3

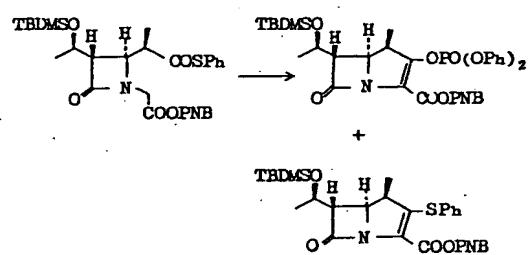


(3S,4S)-3-[(1R)-1-t-ブチルジメチルシリルオキシエチル]-4-[(1R)-1-フェニルチオカルボニルエチル]-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニルメチル-2-アゼチジノン (415mg, 0.708 mM) を乾燥トルエン-テトラヒドロフラン (4:1) の混合溶媒 (4mL) にとかし、水素化ナトリウム (50% 油性) (75mg, 1.56 mM) と乾燥トルエン-テトラヒドロフラン (4:1) の混合液 (0.75mL) との懸濁液に -20°C で滴下し、1 時間攪拌後、ヨードメタンの 0.5M テトラヒドロフラン溶液 (1.49mL, 0.745 mM) を滴下しさらに 30 分攪拌した。次に同温度でジフェニルクロロホスフェート (218.5mg,

0.814 mM) の乾燥トルエン (2.2mL) 溶液を滴下し、2 時間攪拌した。その後 (2S,4S)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-ジメチルアミノカルボニル-4-メルカプトビロリジン (23.75mg, 0.67 mM)、次いで水素化ナトリウム (50% 油性) (32.3mg, 0.67 mM) を加え 2 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル 5.0mL で希釈し、冷食塩水で数回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後溶媒を留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、(4R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-p-ニトロベンジル-3-[(4-[(1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-ジメチルアミノカルボニルビロリジニル)チオ]-4-メチル-6-(1-t-ブチルジメチルシリルオキシエチル)-1-アザビシクロ (3,2,0) ヘプト-2-エン-7-オノ-2-カルボキシレート (32.9mg) を得た。

IR_{max} (cm⁻¹): 1775, 1715, 1660, 1610, 1525, 1400, 1345, 1210, 1140, 1110, 835, 755.

実施例1-4



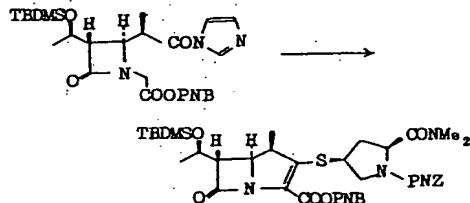
(3S,4S)-3-[(1R)-1-tert-butyl-2-oxo-3-oxa-4-azabicyclo[3.1.0]hex-4-yl]benzyl phosphonate (6.9mg, 0.012mM) の乾燥トルエン (0.6mL) の溶液を、水素化ナトリウム (5.0mg 油性) (1.25mg, 0.026mM) と乾燥テトラヒドロフラン (0.1mL) の懸濁液に氷冷下で滴下し、30分間搅拌後ジフェニルクロロホスフェート (6.7mg, 0.025mM) を加え1時間搅拌した。反応混合物を酢酸エチル 1.0mL で希釈し、食塩水で数回洗浄後、硫酸マグネシ

(4R,5S,6S,8R)-3-フェニルテオ-4-メチル-6-(1-tert-butyl-2-oxo-3-oxa-4-azabicyclo[3.1.0]hex-4-yl)benzyl phosphonate p-nitrobenzyl ester

IR_{max} (cm⁻¹): 1765, 1707, 1522, 1378, 1350, 1340, 1140;

NMR δ (CDCl₃): 0.06 (6H, s), 0.84 (9H, s), 0.95 (3H, d, J=7.3Hz), 1.17 (3H, d, J=6.3Hz), 3.06 (1H, m), 3.19 (1H, dd, J=29 and 5.0Hz), 4.22 (2H, m), 5.40 (2H, ABq, J=13.9Hz), 7.3~7.6 (5H, m), 7.69 (2H, d, J=8.9Hz), 8.23 (2H, d, J=8.9Hz).

実施例2



特開昭62-103084(16)

ウム-炭酸カリウム (10:1) の混合乾燥剤で乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィにて精製し、(4R,5S,6S,8R)-3-フェニルテオ-4-メチル-6-(1-tert-butyl-2-oxo-3-oxa-4-azabicyclo[3.1.0]hex-4-yl)benzyl phosphonate p-nitrobenzyl ester (3.7mg) と (4R,5R,6S,8R)-3-ジフェニルホスホリルオキシ-4-メチル-6-(1-tert-butyl-2-oxo-3-oxa-4-azabicyclo[3.1.0]hex-4-yl)benzyl phosphonate p-nitrobenzyl ester (3.4mg)を得た。

(4R,5R,6S,8R)-3-ジフェニルホスホリルオキシ-4-メチル-6-(1-tert-butyl-2-oxo-3-oxa-4-azabicyclo[3.1.0]hex-4-yl)benzyl phosphonate p-nitrobenzyl esterのIR及びNMRは実施例1-2で得たものと同一であった。

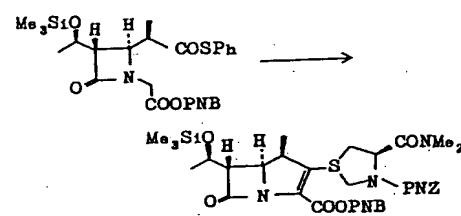
(3S,4R)-3-[(1R)-1-tert-butyl-2-oxo-3-oxa-4-azabicyclo[3.1.0]hex-4-yl]benzyl phosphonate p-nitrobenzyl ester (5.2mg, 0.0096mM) を乾燥トルエン-テトラヒドロフラン (4:1) の混合液 (0.5mL) にとかし、氷冷下に水素化ナトリウム (5.0mg 油性) 1.0mg を加えた後、乾燥ジメチルホルムアミド 0.05mL を加えた。次にジフェニルクロロホスフェート (6.0mg, 0.022mM) を加え、2時間搅拌した後 (2S,4S)-1-p-nitrobenzyl-2-oxo-3-oxa-4-azabicyclo[3.1.0]hex-4-yl-4-tert-butyl-2-oxo-3-oxa-4-azabicyclo[3.1.0]hex-4-yl carbamate (35.3mg, 0.01mM) を加え、さらに水素化ナトリウム (5.0mg 油性) (5mg) を加えて、1.5時間搅拌し、酢酸エチル 1.0mL で希釈し、冷食塩水で数回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィにて精製し、(4R,5S,6S,8R,2'S,4'S)-p-nitrobenzyl-3-[(4-tert-butyl-2-oxo-3-oxa-4-azabicyclo[3.1.0]hex-4-yl)benzyl carbamate p-nitrobenzyl carbamateを得た。

特開昭62-103084(17)

シカルボニル-2-ジメチルアミノカルボニルビロリジニル)チオ]-4-メチル-6-(1-*t*-ブチルジメチルシリルオキシエチル)-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-7-オント-2-カルボキシレートを得た。

ここで得た化合物のIR及びNMRは実施例1-3で得た化合物と同一であつた。

実施例3

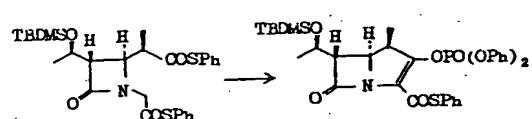


(3S,4S)-3-[(1R)-1-*t*-トリメチルシリルオキシエチル]-4-[(1R)-1-フエニルテオカルボニルエチル]-1-*p*-ニトロベンジルオキシカルボニルメチル-2-アセチジノン(1.09mg, 0.2mM)を実施例1-3と同様の方法に

2.0mLの乾燥N,N-ジメチルホルムアミド0.2mL溶液に水素化ナトリウム2.6mgを加え室温で20分搅拌した。反応液をジエチルエーテルで希釈後pH 6.86リン酸緩衝液を加えて分離した。水層をさらにジエチルエーテルで2回抽出後有機層を合せ、水(3回)、食塩水(2回)の順に洗浄した。有機層を芒硝で乾燥後溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製して(4R,5R,6S,8R)-4-メチル-6-(1-*t*-ブチルジメチルシリルオキシエチル)-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-3,7-ジオント-2-カルボン酸フェニルテオエステルを得た。

IR_{max}(cm⁻¹): 1780(sh), 1760, 1750(sh), 1710, 1250, 1140, 1062, 830, 775, 742.

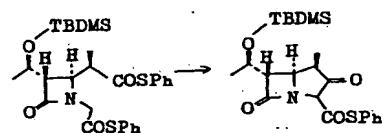
実施例4-2



より(4R,5S,6S,8R,2'S,4'S)-*p*-ニトロベンジル-3-[(4-(1-*p*-ニトロベンジルオキシカルボニルビロリジニル)チオ]-4-メチル-6-(1-*t*-トリメチルシリルオキシエチル)-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-7-オント-2-カルボキシレートを得た。

IR_{max}(cm⁻¹): 1765, 1705, 1650, 1600, 1512, 1395, 1335, 1200, 1130, 1100, 840, 740.

実施例4-1



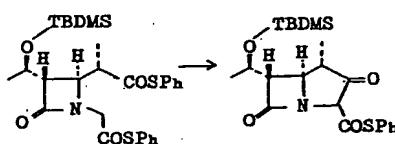
(3S,4S)-3-[(1R)-1-*t*-ブチルジメチルシリルオキシエチル]-4-[(1R)-1-フエニルテオカルボニルエチル]-1-(1-フエニルテオカルボニルメチル)-2-アセチジノン

(3S,4S)-3-[(1R)-1-*t*-ブチルジメチルシリルオキシエチル]-4-[(1R)-1-フエニルテオカルボニルエチル]-1-フエニルテオカルボニルメチル-2-アセチジノン(6.0mg, 0.0107mM)を乾燥アセトニトリル(1mL)にとかし、冰冷後水素化ナトリウム(5.0多油性)(1.3mg, 0.27mM)を加え、1.5分搅拌した。次にジフエニルクロロホスフエート(5.75mg, 0.21mM)の乾燥アセトニトリル(0.3mL)溶液を滴下し、1.5時間搅拌した。酢酸エチル1.0mLで希釈し、食塩水で数回洗浄した後、硫酸マグネシウム-炭酸カリウム(1.0:1)の混合乾燥剤で乾燥し溶媒を留去した。残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィーにて精製し(4R,5R,6S,8R)-3-ジフエニルホスホリルオキシ-4-メチル-6-(1-*t*-ブチルジメチルシリルオキシエチル)-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-7-オント-2-カルボン酸フェニルテオエステル(5.5mg)を得た。

ここで得た化合物のIR及びNMRは参考例3

-1で得た化合物と同一であつた。

実施例5

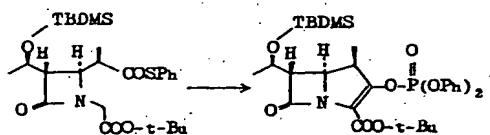


(3S,4S)-3-((1R)-1-t-ブチルジメチルシリルオキシエチル)-4-((1S)-1-フェニルチオカルボニルエチル)-1-(1-フェニルチオカルボニルメチル)-2-アゼチジノン 2.0 mmolを乾燥ヘキサメチルホスホリブトリアミド-テトラヒドロフラン(1:100)混合溶媒0.2 mLに溶かし、-30°Cでリチウムビス(トリメチルシリル)アミドの0.5 Mテトラヒドロフラン溶液0.3 mLを滴下した。0~5°Cに昇温し、2.5分間搅拌した後反応液をジエチルエーテルで希釈し、pH 6.8 6リン酸緩衝液を加え分液した。水層をさらにジエチルエーテルで2回抽出し、先の有機層と合わせ、食塩水で3回洗浄した後芒硝

リル)アミドの0.1 Mテトラヒドロフラン溶液3.8 4 mLを滴下した。0~5°Cに昇温した後pH 8.0 リン酸緩衝液を加えて反応を停止し、ジエチルエーテルを用いて2回抽出した。有機層をpH 8.0 リン酸緩衝液で洗浄(2回)した後芒硝で乾燥した。溶媒留去して(4R,5R,6S,8R)-t-ブチル-4-メチル-6-(1-t-ブチルジメチルシリルオキシエチル)-1-アゼビシクロ[3.2.0]-ヘプト-3,7-ジオニ-2-カルボキシレートを得た。

NMR δ (CDCl₃): 0.10(6H, s), 0.89(9H, s), 1.18(3H, d, J=7.9Hz), 1.27(3H, d, J=6.6Hz), 1.46(9H, s), 2.76(1H, m), 3.18(1H, dd, J=25Hzと5.8Hz), 4.22(1H, dd, J=25Hzと8.1Hz), 4.58(1H, s)。

実施例6-2



特開昭62-103084(18)

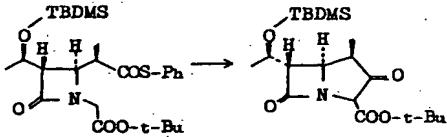
で乾燥した。溶媒留去した残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製して(4S,5R,6S,8R)-4-メチル-6-(1-t-ブチルジメチルシリルオキシエチル)-1-アゼビシクロ[3.2.0]-ヘプト-3,7-ジオニ-2-カルボン酸t-ブチ

ルテオエステルを得た。

IR_{max} (cm⁻¹): 1760, 1700, 1435, 1367,

1247, 827, 765, 740, 680.

実施例6-1



(3S,4S)-3-((1R)-1-t-ブチルジメチルシリルオキシエチル)-4-((1R)-1-フェニルチオカルボニルエチル)-1-(1-t-ブチルオキシカルボニルメチル)-2-アゼチジノン 6.5 mmolを乾燥テトラヒドロフラン1.0 mLに溶かし、-70°Cでリチウムビス(トリメチルシリル)アミドの0.1 Mテトラヒドロフラン溶液5.0 mLを滴下し、2時間で0°Cまで昇温した。続いてジエニルクロロホスフェート1.20 mLを乾燥アセトニトリル7 mLにとかし、氷冷下に滴下した。そのまま2時間搅拌後、冷却したエチルエーテル2.0 mLとpH 6.8 6のリン酸緩衝液2.0 mLの混合液に反応液を注入し、分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒留去し、得られた油状残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィーにて精製(4R,5R,6S,8R)

-3-(ジエニルホスホリルオキシ)-4-メチル-6-(1-t-ブチルジメチルシリルオキシエチル)-1-アゼビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エニ-7-オニ-2-カルボン酸t-ブチ

特開昭62-103084(19)

ルエステル(83.5%)を得た。

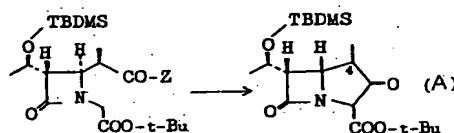
IR_{max} (cm⁻¹): 1780, 1718, 1635, 1585,
1482, 1360, 1285, 1185,

1158, 960, 940, 830, 765;

NMR_δ(CDCl₃): 1.7(3H, d, J=7.6Hz), 1.21(3H, d,
J=6.3Hz), 3.22(1H, dd, J=3.0Hz and
6.0Hz), 3.42(1H, m), 4.12(1H, dd,
J=3.0Hz and 10.0Hz), 4.21(1H, m).

実施例6-3

以下の表に示す原料化合物を用い、実施例6-1と同様の方法により(5R, 6S, 8R)-t-ブチル-4-メチル-6-[(1-t-ブチルジメチルシリル)オキシエチル]-1-アザビンクロ(3.20)-ヘプト-3,7-ジオン-2-カルボキシレート(化合物(A))を4R体及び4S体の混合物として得た。



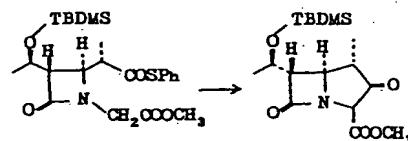
(3S,4S)-3-[(1R)-1-t-ブチルジメチルシリル]オキシエチル]-4-[(1S)-1-ブエニルチオカルボニルエチル]-1-(1-メトキシカルボニルメチル)-2-アゼチジノン5.0%を乾燥ヘキサメチルホスホリツクトリアミド-テトラヒドロフラン(1:1.00)混合溶媒0.6mLに溶かし、-30°Cにてリチウムビス(トリメチルシリル)アミドの1Mテトラヒドロフラン溶液0.44mLを滴下した。反応液を室温まで昇温し、原料消失後反応液を氷冷した。反応混合物をpH6.86リン酸緩衝液を加えた後、ジエチルエーテルで希釈した。分液後水層をジエチルエーテルで更に2回抽出し先の有機層と合わせ、食塩水で5回洗浄した後、芒硝乾燥した。溶媒留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製して(4S,5R,6S,8R)-メチル-4-メチル-6-(1-t-ブチルジメチルシリル)オキシエチル)-1-アザビンクロ(3.20)-ヘプト-3,7-ジオン-2-カルボキシレートを得た。

IR_{max} (cm⁻¹): 1770, 1760, 1740, 1435,

原料化合物	反応条件
—Z	
① —C ₆	LiN(Si(CH ₃) ₃) ₂ THF, -70°C → 0~5°C
② —O—C ₆	上と同じ
③ —O—Bt	上と同じ
④ —S—N	上と同じ

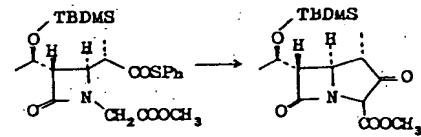
ここで得た化合物のNMRは実施例6-1及び実施例7-2で得た化合物と同一であった。

実施例7-1-(1)



1245, 1120, 825;
NMR_δ(CDCl₃): 0.10(6H, s), 0.90(9H, s), 1.27
(8H, d, J=7.0Hz), 1.30(3H, d, J=6.2Hz), 2.29(1H, m), 3.14(1H, dd,
J=1.5Hz and 5.7Hz), 3.77(3H, s),
4.31(1H, m), 4.71(1H, s).

実施例7-1-(2)



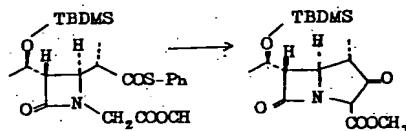
(3S,4S)-3-[(1R)-1-t-ブチルジメチルシリル]オキシエチル]-4-[(1S)-1-ブエニルチオカルボニルエチル]-1-(1-メトキシカルボニルメチル)-2-アゼチジノン1.5%を乾燥ヘキサメチルホスホリツクトリアミド-テトラヒドロフラン(1:1.00)混合溶媒0.2mLに溶かし、水素化ナトリウムとジメチルスルホキシドから調製した2.6Mナトリウムメチルスル

特開昭62-103084(20)

フィニルメチド/ジメチルスルホキシド溶液0.05 mlを-20~-25°Cで滴下した。5分間攪拌後、0~5°Cに昇温して30分間、室温で20分間反応した。再び0~5°Cに冷却し、反応液にpH 6.8 6リン酸緩衝液を加えた後、ジエチルエーテルで希釈した。分液後水層をジエチルエーテルで更に1回抽出し、先の有機層と合わせ、水で3回、次いで食塩水で洗浄した後芒硝乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製して(4S,5R,6S,8R)-メチル-4-メチル-6-(1-*t*-ブチルジメチルシリルオキシエチル)-1-アザビシクロ[3.2.0]-ヘプト-3,7-ジオン-2-カルボキシレートを得た。

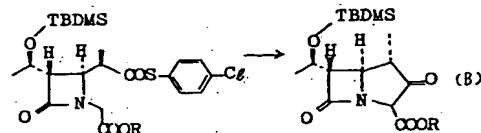
ここで得た化合物のIR, NMRは実施例7-1-(1)で得た化合物と同一であつた。

実施例7-1-(3)



実施例7-2

以下の表に示す原料化合物を用い、実施例7-1-(1)と同様の方法により(4S,5R,6S,8R)-メチル-6-(1-*t*-ブチルジメチルシリルオキシエチル)-1-アザビシクロ[3.2.0]-ヘプト-3,7-ジオン-2-カルボン酸のp-ニトロベンジルエステル及び*t*-ブチルエステル(化合物(B))を得た。



原料化合物 -R	反応条件
①-PNB	$\text{LiN}(\text{Si}(\text{CH}_3)_3)_2$ / HMPT*-THF(1:100), -30°C→室温
②- <i>t</i> -Bu	上に同じ

* HMPT:ヘキサメチルホスホリックトリアミド

(3S,4S)-3-[(1R)-1-*t*-ブチルジメチルシリルオキシエチル]-4-[(1S)-1-ブエニルテオカルボニルエチル]-1-(1-メチカルボニルメチル)-2-アセチノン1.5 gを乾燥ヘキサメチルホスホリックトリアミド-トライドロフラン(1:100)混合溶媒0.2 mlに溶かし、0~5°Cでカリウムセーブトキシド1.5 gを加え、室温まで昇温して30分間攪拌した。反応液を0~5°Cに再冷却し、pH 6.8 6リン酸緩衝液を加えた後、ジエチルエーテルで希釈した。分液後水層をジエチルエーテルで更に1回抽出し、先の有機層と合わせ、水で2回、次いで食塩水で洗浄した後芒硝乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製して(4S,5R,6S,8R)-メチル-4-メチル-6-(1-*t*-ブチルジメチルシリルオキシエチル)-1-アザビシクロ[3.2.0]-ヘプト-3,7-ジオン-2-カルボキシレートを得た。

ここで得た化合物のIR, NMRは実施例7-1-(1)で得た化合物と同一であつた。

(4S,5R,6S,8R)-p-ニトロベンジル-4-メチル-6-(1-*t*-ブチルジメチルシリルオキシエチル)-1-アザビシクロ[3.2.0]-ヘプト-3,7-ジオン-2-カルボキシレート
 $\text{IR}_{\text{CHCl}_3}(\text{cm}^{-1})$: 1780, 1760, 1720, 1520, 1345, 1245, 1178, 835;

$\text{NMR}_{\delta}(\text{CDCl}_3)$: 0.08(3H, s), 0.10(3H, s), 0.88(9H, s), 1.26(3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.30(3H, d, $J=6.2\text{Hz}$), 2.28(1H, m), 3.17(1H, dd, $J=2\text{Hz}$ と7Hz), 3.67(1H, dd, $J=2\text{Hz}$ と8Hz), 4.30(1H, m), 4.80(1H, s), 5.29(2H, s), 7.53(2H, d, $J=9\text{Hz}$), 8.24(2H, d, $J=9\text{Hz}$).

(4S,5R,6S,8R)-*t*-ブチル-4-メチル-6-(1-*t*-ブチルジメチルシリルオキシエチル)-1-アザビシクロ[3.2.0]-ヘプト-3,7-ジオン-2-カルボキシレート
 $\text{IR}_{\text{CHCl}_3}(\text{cm}^{-1})$: 1760, 1730, 1360, 1142,

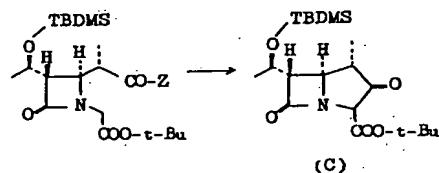
特開昭62-103084(21)

825:

NMR δ (CDCl₃): 0.10(6H,s), 0.90(9H,s), 1.27(8H,d,J=6.9Hz), 1.30(3H,d,J=5.9Hz), 1.46(9H,s), 2.24(1H,m), 3.12(1H,dd,J=2.0Hzと6.3Hz), 3.66(1H,dd,J=1.9Hzと8.1Hz), 4.29(1H,m), 4.57(1H,s).

実施例7-3

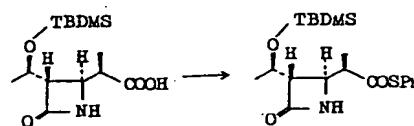
以下の表に示す原料化合物を用い、実施例4-1と同様の方法により(4S,5R,6S,8R)-t-ブチル-4-メチル-6-(1-t-ブチルジメチルシリルオキシエチル)-1-アザビシクロ[3.2.0]-ヘプト-3,7-ジオノン-2-カルボキシレート(化合物④)を得た。



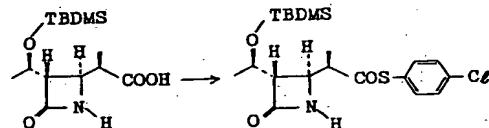
原料化合物	反応条件
- Z	
① - SPb	NaH/DMF, 室温
② - S-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂ -CH ₂ -CH ₃	上に同じ
③ - O-N ₂ C(=O)C ₆ H ₄ C(=O)N ₂ O	上に同じ
④ - Im	上に同じ

ここで得た化合物のIR, NMRは実施例7-2で得た化合物と同一であつた。

参考例1-1



(3S,4S)-3-((1R)-1-t-ブチルジメチルシリルオキシエチル)-4-((1R)-1-カルボキシエチル)-2-アセチノン



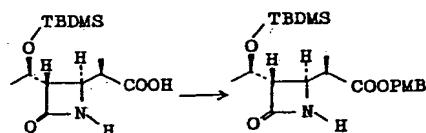
(3S,4S)-3-((1R)-1-t-ブチルジメチルシリルオキシエチル)-4-((1R)-1-カルボキシエチル)-2-アセチノン、
 N,N'-カルボニルジイミダゾールの乾燥アセトニトリル 8.6 mL 溶液を室温で1時間搅拌した。これにテオフェノール 1.32 g の乾燥アセトニトリル 2.3 mL 溶液、次いでトリエチルアミン 1.21 g の乾燥アセトニトリル 2 mL 溶液を加え室温で30分間搅拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、食塩水で洗浄した。水層をさらに2回酢酸エチルで抽出後、有機層を合わせ、食塩水洗浄後、芒硝で乾燥した。溶媒を減圧留去した残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製して(3S,4S)-3-((1R)-1-t-ブチルジメチルシリルオキシエチル)-4-((1R)-1-フェニルチオカルボニルエチル)-2-アセチノンを得た。
 IR_{max} (cm⁻¹): 3200(br), 1760, 1700, 1370, 1250, 1140, 955, 830, 773, 740, 680。

参考例1-2

シリルオキシエチル) - 4 - [(1R) - 1 - p - クロロフェニルチオカルボニルエチル] - 2 - アゼチジノンを得た。

IR_{max}^{neat} (cm⁻¹): 3250(br), 1770, 1750, 1700, 1478, 1247, 1140, 1090, 820, 770; NMR_δ(CDCl₃): 0.07(6H,s), 0.88(9H,s), 1.18(3H,d,J=6.3Hz), 1.33(3H,d,J=6.9Hz), 2.97(1H,m), 3.02(1H,m), 3.93(1H,dd,J=2.0Hzと5.3Hz), 4.22(1H,m), 5.86(1H,br,s), 7.36(4H,m)。

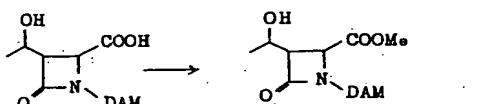
参考例1-3



(3S,4S)-3-[(1R)-1-t-ブチルジメチルシリルオキシエチル] - 4 - [(1R)-1-カ

(1H,dd,J=2Hzと5Hz), 4.16(1H,m), 5.05(2H,s), 5.96(1H,br,s), 6.87(2H,d,J=9Hz), 7.27(2H,d,J=9Hz)。

参考例2-1



4 - カルボキシ - 3 - (1 - ヒドロキシエチル) - 1 - ジ - (p - アニシル) メチル - 2 - アゼチジノン 3.4g をメタノール 3.10mL にとかし、次に濃硫酸 2.9g を加え、65°C で 3 時間搅拌した後、40°C まで冷却して 8% 水酸化ナトリウム水溶液 1.5mL で中和。反応液を減圧下濃縮し、残渣を 1,2 - ジクロロエタン 1.05mL にとかし、水洗し、水層を再び 1,2 - ジクロロエタン 1.05mL で抽出し、有機層を合わせ、水洗。芒硝乾燥後溶媒を留去し 4 - メトキシカルボニル - 3 - (1 - ヒドロキシエチル) - 1 - ジ - (p - アニシル) メチル -

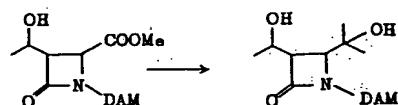
特開昭62-103084(22)

ルボキシエチル) - 2 - アゼチジノン 1.00g、トリエチルアミン 3.69g、p - メトキシベンジルクロリド 7.79g の乾燥 N,N-ジメチルホルムアミド 1mL 溶液を 70°C で 2 時間 40 分搅拌した。反応混合物を水水にあけ希塩酸で pH 2 ~ 3 に調整し、ジエチルエーテルで 3 回抽出した。有機層を合わせ、冷 1 N - NaOH(3 回)、水(3 回)、食塩水(3 回)で洗浄した後芒硝乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製して (3S,4S)-3-[(1R)-1-t-ブチルジメチルシリルオキシエチル] - 4 - [(1R)-1-p-メトキシベンジルオキシカルボニルエチル] - 2 - アゼチジノンを得た。

IR_{max}^{neat} (cm⁻¹): 3225(br), 1760, 1740, 1605, 1505, 1458, 1240, 1160, 1030, 950, 825, 767; NMR_δ(CDCl₃): 0.05(6H,s), 0.86(9H,s), 1.13(3H,d,J=6Hz), 1.21(3H,d,J=7Hz), 2.70(1H,m), 2.95(1H,dd,J=2Hzと4Hz), 3.81(3H,s), 3.89

2 - アゼチジノンを得た。

参考例2-2



4 - メトキシカルボニル - 3 - (1 - ヒドロキシエチル) - 1 - ジ - (p - アニシル) メチル - 2 - アゼチジノン 3.25g を乾燥テトラヒドロフラン 3.10mL に溶かし、氷冷した。窒素気流下 1 M - メチルマグネシウムブロミド - テトラヒドロフラン溶液 3.70g を 5°C 以下で滴下し、1 時間搅拌後、2.0% 塩酸水 3.50mL を 20 ~ 25°C で滴下し、そのまま 1 時間搅拌した。次に酢酸エチル 1.10mL を加えて抽出した。水層を酢酸エチル 1.10mL で再抽出し、有機層を合わせ、飽和食塩水、飽和重曹水、水の順で洗浄し、芒硝乾燥した。溶媒を留去し、4 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル) - 3 - (1 - ヒドロキシエチル) - 1 - ジ - (p - アニシル) メチル - 2 - アゼチジノン

ンを得た。

m.p. : 154~156°C

参考例 2-3

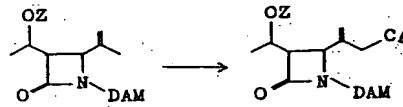


4-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-3-(1-ヒドロキシエチル)-1-ジ-(p-アニシル)メチル-2-アセチジノン 2.6 g を乾燥塩化メチレン 200 ml に溶かし、次に N-ジメチルアミノピリジン 1.6 g を加え、氷冷した。窒素気流下にベンジルクロロホーメート 2.0 g を 1 時間で滴下し、そのまま 2 時間搅拌し、続いて室温で 10 時間搅拌した後、氷冷し、5% 塩酸 100 ml を加え、30 分搅拌し分液。有機層を水、飽和重曹水、飽和食塩水の順で洗浄し、芒硝乾燥し、溶媒留去し、4-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-3-(1-ベンジルオキシカルボニルオキシエチル)-1-ジ-(p-アニシル)メチ

エチルから結晶化して 4-(1-メチルエチニル)-3-(1-ベンジルオキシカルボニルオキシエチル)-1-ジ-(p-アニシル)メチル-2-アセチジノンを得た。

m.p. : 117~118°C

参考例 2-5



4-(1-メチルエチニル)-3-(1-ベンジルオキシカルボニルオキシエチル)-1-ジ-(p-アニシル)メチル-2-アセチジノン (200 g, 0.388 M) を酢酸エチル 3.8 l に溶かし、室温で塩素-4 塩化炭素溶液 (3.85%, 870 g) を 1.5 分で滴下し、その後 1 時間搅拌した。次に水 1 l、10% チオ硫酸ナトリウム水溶液 5.0 ml を加えて搅拌後、有機層を分取し、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄後、芒硝乾燥し溶媒留去により 4-(1-クロルメチルエチニル)-3-(1-

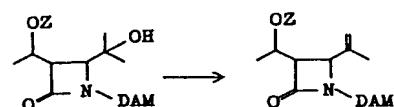
特開昭62-103084(23)

ル-2-アセチジノンを得た。

IR max (cm^{-1}): 3450, 1750, 1615, 1515, 1250, 1180, 1030;

NMR δ (CDCl_3): 1.13 (6H, s), 1.38 (3H, d, $J=6\text{Hz}$), 3.70 (3H, s), 3.75 (3H, s), 5.10 (2H, s), 5.55 (1H, bs), 7.29 (5H, s).

参考例 2-4

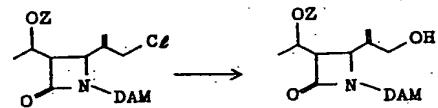


4-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-3-(1-ベンジルオキシカルボニルオキシエチル)-1-ジ-(p-アニシル)メチル-2-アセチジノン 3.0 g をトルエン 350 ml にとかし、ピリジン 10 ml を加え、次に塩化チオニル 9.0 g を 20~30°C で滴下後、そのまま 5 時間搅拌した。水 100 ml を加えて分液。有機層を水洗し、芒硝乾燥、溶媒留去し、残渣をシクロヘキサン-酢酸

ベンジルオキシカルボニルオキシエチル)-1-ジ-(p-アニシル)メチル-2-アセチジノンを得た。

m.p. : 84~85°C.

参考例 2-6



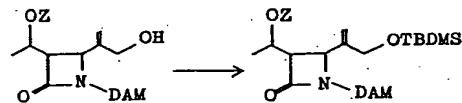
4-(1-クロルメチルエチニル)-3-(1-ベンジルオキシカルボニルオキシエチル)-1-ジ-(p-アニシル)メチル-2-アセチジノン 2.0 g をジメチルスルホキシド 160 ml に溶かし、搅拌しながら水 4.0 ml を加え、次いで酸化第一銅 6.76 g、p-トルエンスルホン酸 1 水塩 7.6 g を加え、50~55°C で 2 時間搅拌。室温まで冷却して 1 モリシン酸水溶液 9.0 ml を加え、酢酸エチル 200 ml で希釈し、不溶物をセライト上で沪去した。不溶物を酢酸エチル 20 ml で 3 回洗浄し、沪洗液を分液した。水層を酢酸エチル 200

特開昭62-103084(24)

mlで抽出し先の有機層を合わせ、飽和食塩水で洗浄した後芒硝乾燥し、減圧下濃縮し、残渣をトルエン-*n*-ヘキサン(1:1)より再結晶して4-(1-ヒドロキシメチルエチニル)-3-(1-ベンジルオキシカルボニルオキシエチル)-1-ジ-(*p*-アニシル)メチル-2-アゼチジノンを得た。

m.p. : 118~120°C.

参考例2-7



4-(1-ヒドロキシメチルエチニル)-3-(1-ベンジルオキシカルボニルオキシエチル)-1-ジ-(*p*-アニシル)メチル-2-アゼチジノン2.0gをジメチルホルムアミド4.5mlにとかし、イミダゾール5.6g、次に*t*-ブチルジメチルクロラン6.7-7.8gを室温で加えた後そのまま2時間搅拌した。冷水2.00ml、次に酢酸エ

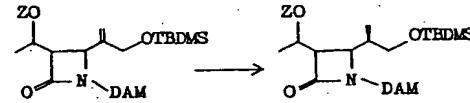
媒4.0g及び水4mlを加え、室温で水素置換後、10°Cで水素添加を行つた。触媒汎去し、汎過物を酢酸エチルで洗浄後、汎液を濃縮して、4-(1-*t*-ブチルジメチルシリルオキシメチルエチル)-3-(1-ベンジルオキシカルボニルオキシエチル)-1-ジ(*p*-アニシル)メチル-2-アゼチジノンを得た。本品は液体クロマトグラフィー(Lichrosorb(登録商標)RP-18、アセトニトリル-水(8.5:1.5)、流速1ml/分)及びNMR測定から、4-(1-(R)-*t*-ブチルジメチルシリルオキシメチルエチル)体と対応する(S)体の混合物であり、その比はR/S=2.7であつた。この混合物については酢酸エチル-*n*-ヘキサン(1:1.0)の混合溶媒から結晶化して4-(1-(R)-*t*-ブチルジメチルシリルオキシメチルエチル)-3-(1-ベンジルオキシカルボニルオキシエチル)-1-ジ(*p*-アニシル)メチル-2-アゼチジノンのみを得ることができる。m.p.: 78~81°C.

NMR δ (CDCl₃): 0.01(6H,s), 0.87(9H,s), 1.40

mlで加えて分液した。水層を酢酸エチル1.50mlで抽出し、先の有機層を合わせ、5%塩酸水8.0mlで2回、次に5%食塩水8.0mlで3回それぞれ洗浄した後芒硝乾燥した。溶媒留去し、残渣をイソプロピルアルコールより再結晶して4-(1-*t*-ブチルジメチルシリルオキシメチルエチル)-3-(1-ベンジルオキシカルボニルオキシエチル)-1-ジ-(*p*-アニシル)メチル-2-アゼチジノンを得た。

m.p. : 90~92°C.

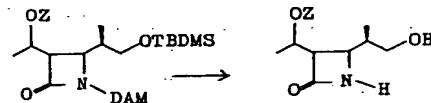
参考例2-8



4-(1-*t*-ブチルジメチルシリルオキシメチルエチル)-3-(1-ベンジルオキシカルボニルオキシエチル)-1-ジ(*p*-アニシル)メチル-2-アゼチジノン2.0gをアセトニトリル2.00mlに落かし、窒素気流下5%白金炭素触

(3H,d,J=6Hz), 3.31(1H,dd,J=2.2および7.0Hz), 3.44(2H,d,J=5.3Hz), 3.73(3H,s), 3.76(3H,s), 5.07(1H,m), 5.17(2H,s), 7.38(5H,s)

参考例2-9



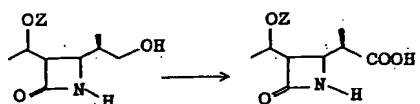
4-(1-(R)-*t*-ブチルジメチルシリルオキシメチルエチル)-3-(1-ベンジルオキシカルボニルオキシエチル)-1-ジ(*p*-アニシル)メチル-2-アゼチジノン2.0gを塩酸メタレン2.00mlに落かし、1.3-ジメトキシベンゼン7.8gを加え、次いで10~20°Cで三フッ化ホウ素エーテレート2.3gを滴下後、室温で3時間搅拌後、45°Cまで加熱し、3~5時間還流した。10~15°Cまで冷却後、5%食塩水2.00mlで2回洗浄し、次に2.5%重曹水2.00ml、再

特開昭62-103084(25)

び5多食塩水200mlで洗浄し、芒硝乾燥、浴媒留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、4-(1-(R)-ヒドロキシメチルエチル)-3-(1-ベンジルオキシカルボニルオキシエチル)-2-アゼチジノンを得た。

IR_{max} (cm⁻¹): 3350, 1750, 1740, 1455, 1382, 1260, 1030;
 NMR_δ(CDCl₃): 0.95(3H,d,J=7.0Hz), 1.48(3H,d,J=6.5Hz), 3.14(1H,dd,J=2.3Hz
 上び9Hz), 3.55(1H,d,J=2Hz), 5.15(2H,s), 6.05(1H,br-s), 7.37(5H,s)。

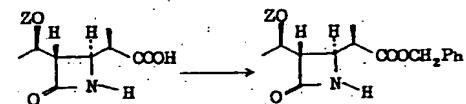
参考例2-10



三酸化クロム2.78g、9.8多硫酸4.4gおよび水8.1mlから調製したジョーシズ試薬を4-(1-(R)-ヒドロキシメチルエチル)-3-

br.d,J=5.5Hz), 5.14(2H,s),
 6.57(1H,br.s), 7.35(5H,s),
 7.63(1H,br.s)。

参考例2-11



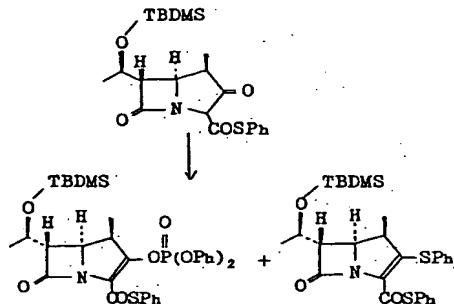
4-(1-(R)-カルボキシエチル)-3-(1-ベンジルオキシカルボニルオキシエチル)-2-アゼチジノン(5.169g)をアセトン510mlに溶かし、無水炭酸カリウム(8.9g)昇化ベンジル3.03gを加え、60°Cで1.5時間搅拌した。反応液を室温まで冷却し不溶物を沪別し、沪液及び洗液を合わせ、浴媒留去し、油状の残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、(3S,4S)-3-[(1R)-1-ベンジルオキシカルボニルオキシエチル]-4-[(1R)-1-ベンジルオキシカルボニルエチル]-2-アゼチジノンを得た。

(1-ベンジルオキシカルボニルオキシエチル)-2-アゼチジノン6.1gのアセトン(60ml)溶液に10~20°Cで滴下し、そのまま1時間搅拌した。次にイソプロピルアルコール0.5mlを加え、15分搅拌後、水13.5ml、酢酸エチル122mlを加えて分液、水層を酢酸エチル61mlで再抽出し、油層を合わせ5多食塩水100mlで2回洗浄した。次に、5多食塩水61mlを加えて分液し、油層を再び5多食塩水30mlで再抽出した。水層を塩化メチレン60mlで洗浄し、冰冷下10多食塩水20mlを加えて酸性とし、塩化メチレン60mlで2回抽出し、10多食塩水で洗浄後、芒硝乾燥した。浴媒を留去し、4-(1-(R)-カルボキシエチル)-3-(1-ベンジルオキシカルボニルオキシエチル)-2-アゼチジノンを得た。

IR_{max} (cm⁻¹): 3270, 1740, 1460, 1385, 1270, 750;
 NMR_δ(CDCl₃): 1.19(3H,d,J=7.0Hz), 1.40(3H,d,J=6.2Hz), 2.67(1H,m), 3.22(1H,br.d,J=7.5Hz), 3.84(1H,

IR_{max} (cm⁻¹): 1760(sh), 1735, 1450, 1380, 1260, 1155;
 NMR_δ(CDCl₃): 1.22(3H,d,J=6.9Hz), 1.39(3H,d,J=6.3Hz), 2.71(1H,quintet,J=6.9Hz), 3.19(1H,dd,J=2.0Hzと7.9Hz), 3.83(1H,dd,J=2.0Hzと6.3Hz), 5.92(1H,s)。

参考例3-1



(4R,5R,6S,8R)-4-メチル-6-(1-t-ブチルジメチルシリルオキシエチル)-1-

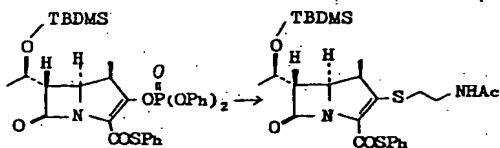
特開昭62-103084(26)

アザビシクロ[3.2.0]-ヘプト-3,7-ジオン-2-カルボン酸エニルチオエステルの粗製品(テオフエノールを含む)およそ0.22mmoleを乾燥アセトニトリル0.8mLに溶かし、窒素気流中、氷冷下にジイソプロピルエチルアミン5.9mgの乾燥アセトニトリル0.5mL溶液、次いでジフェニルクロロホスフエート1.24mgの乾燥アセトニトリル0.5mL溶液を加え、同温度で1時間攪拌した。反応液をジエチルエーテルで希釈後pH 6.86リン酸緩衝液を加え分液した。水層をさらにジエチルエーテルで2回抽出後有機層を合わせ、0.1Mリン酸2水素カリウム水溶液(3回)、水(2回)、食塩水の順に洗浄した。有機層を芒硝で乾燥後溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフイーにて精製して(4R,5R,6S,8R)-3-(ジフェニルホスホリルオキシ)-4-メチル-6-[1-t-ブチルジメチルシリルオキシエチル]-1-アザビシクロ[3.2.0]-ヘプト-2-エン-7-オン-2-カルボン酸エニルチオエステルと(4R,5S,6S,8R)-3-フェニルチ

ブト-2-エジ-7-オン-2-カルボン酸エニルチオエステル

IR_{max} CHCl₃ (cm⁻¹): 1780, 1660(sh), 1647, 1520, 1478, 1285, 1260, 1115, 1018, 945, 837; NMR_δ (CDCl₃): 0.09(3H,s), 0.13(3H,s), 0.92(9H,s), 0.95(3H,d,J=7.6Hz), 1.17(3H,d,J=6.3Hz), 3.07(1H,m), 3.20(1H,dd,J=26と43Hz), 4.31(1H,d,J=28と9.8Hz)。

参考例3-2-(1)



(4R,5R,6S,8R)-3-(ジフェニルホスホリルオキシ)-4-メチル-6-[1-t-ブチルジメチルシリルオキシエチル]-1-アザビシクロ[3.2.0]-ヘプト-2-エン-7-オン-

オ-4-メチル-6-[1-t-ブチルジメチルシリルオキシエチル]-アザビシクロ[3.2.0]-ヘプト-2-エン-7-オン-2-カルボン酸エニルチオエステルを得た。

(4R,5R,6S,8R)-3-(ジフェニルホスホリルオキシ)-4-メチル-6-[1-t-ブチルジメチルシリルオキシエチル]-1-アザビシクロ[3.2.0]-ヘプト-2-エン-7-オン-2-カルボン酸エニルチオエステル

IR_{max} (cm⁻¹): 1778, 1673, 1607, 1582, 1487, 1198, 1182, 1002, 962, 935, 767, 740, 680; NMR_δ (CDCl₃): 0.09(3H,s), 0.11(3H,s), 0.91(9H,s), 1.21(3H,d,J=7.3Hz), 1.22(3H,d,J=6.0Hz), 3.29(1H,dd,J=3.0と5.0Hz), 3.52(1H,m), 4.28(2H,m)。

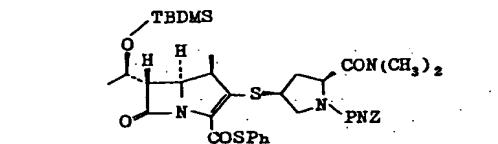
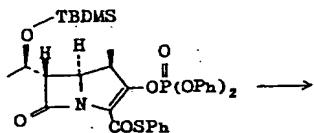
(4R,5S,6S,8R)-3-フェニルチオ-4-メチル-6-[1-t-ブチルジメチルシリルオキシエチル]-1-アザビシクロ[3.2.0]-ヘ

-2-カルボン酸エニルチオエステル1.0gを乾燥アセトニトリル0.1mLに溶かし、窒素気流中、-30°Cでジイソプロピルエチルアミン5.2mgの乾燥アセトニトリル0.2mL溶液、次いでN-アセチルシテアミン4.8mgの乾燥アセトニトリル0.2mL溶液を加え-20°Cまで昇温した。原料消失を確認後反応液をジエチルエーテルで希釈後pH 6.86リン酸緩衝液を加え分液した。水層をさらにジエチルエーテルで2回抽出後有機層を合わせ、0.1Mリン酸2水素カリウム水溶液、食塩水の順に洗浄した。有機層を芒硝で乾燥後溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製して(4R,5S,6S,8R)-3-(2-アセトアミノエチルチオ)-4-メチル-6-[1-t-ブチルジメチルシリルオキシエチル]-1-アザビシクロ[3.2.0]-ヘプト-2-エン-7-オン-2-カルボン酸エニルチオエステルを得た。

IR_{max} CHCl₃ (cm⁻¹): 3460, 1765, 1665, 1250, 1102, 830;

NMR δ (CDCl₃): 0.11 (3H, s), 0.14 (3H, s), 0.94 (9H, s), 1.25 (3H, d, J=7.3Hz), 1.25 (3H, d, J=6.3Hz), 1.97 (3H, s), 5.9 (1H, br, s), 7.3~7.6 (5H, m).

参考例3-2-(2)



(4R,5R,6S,8R)-3-(ジフエニルホスボリオキシ)-4-メチル-6-[1-t-ブチルジメチルシリルオキシエチル]-1-アザビシクロ[3.2.0]-ヘプト-2-エン-7-オノン-2

(4R,5R,6S,8R)-3-(ジフエニルホスボリオキシ)-4-メチル-6-[1-t-ブチルジメチルシリルオキシエチル]-1-アザビシクロ[3.2.0]-ヘプト-2-エン-7-オノン-2-カルボン酸エニルテオエステル2.0mg、ジイソプロピルエチルアミン5.2mg、ベンジルメルカプタン5mgを用い参考例3-2-(1)と全く同様にして(4R,5S,6S,8R)-3-ベンジルテオ-4-メチル-6-[1-t-ブチルジメチルシリルオキシエチル]-1-アザビシクロ[3.2.0]-ヘプト-2-エン-7-オノン-2-カルボン酸エニルテオエステルを得た。

IR \max (cm⁻¹): 1770, 1560 (sh), 1640, 1298, 1266, 1250, 1142, 1102, 835;

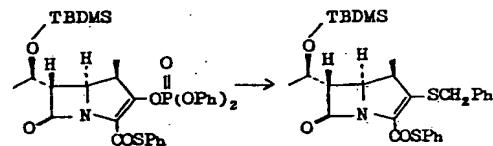
NMR δ (CDCl₃): 0.10 (3H, s), 0.13 (3H, s), 0.92 (9H, s), 3.24 (1H, dd, J=26Hz and 5.3Hz), 3.37 (1H, m), 4.09 (2H, m), 4.2~4.4 (2H, m), 7.30 (5H, s), 7.3~7.6 (5H, m).

特開昭62-103084(27)

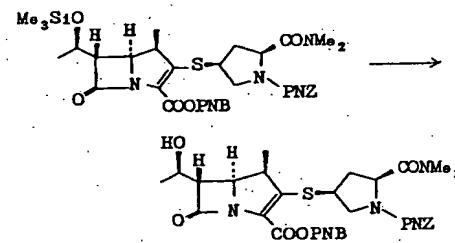
-カルボン酸エニルテオエステル6mg、ジイソプロピルエチルアミン1.4mg、(2S,4S)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-ジメチルアミノカルボニル-4-メルカプトビロリジン4mgを用い参考例3-2-(1)と全く同様にして(4R,5S,6S,8R,2'S,4'S)-3-[1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-ジメチルアミノカルボニルビロリジン]-4-イルテオ]-4-メチル-6-[1-t-ブチルジメチルシリルオキシエチル]-1-アザビシクロ[3.2.0]-ヘプト-2-エン-7-オノン-2-カルボン酸エニルテオエステルを得た。

IR \max (cm⁻¹): 1767, 1700, 1650, 1518, 1340, 1100.

参考例3-2-(3)



参考例4

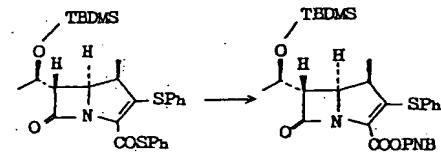


(4R,5S,6S,8R,2'S,4'S)-p-ニトロベンジル-3-[4-(1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-ジメチルアミノカルボニルビロリジニル)テオ]-4-メチル-6-[1-トリメチルシリルオキシエチル]-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-7-オノン-2-カルボキシレート(1g, 1.3mM)をテトラヒドロフラン10mlに溶かし、pH 3のリン酸緩衝液(8ml)を加え、室温で2.5時間攪拌し、酢酸エチル50mlで希釈し、食塩水で洗浄後硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去して、(4R,

5S,6S,8R,2'S,4'S)-p-ニトロベンジル-3-[4-(1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-ジメチルアミノカルボニルビロリジニル)テオ]-4-メチル-6-(1-ヒドロキシエチル)-1-アザビシクロ[3.2.0]-ヘプト-2-エン-7-オン-2-カルボキシレートを得た。

IR _{max} (cm⁻¹): 1760, 1705, 1645, 1520, 1402, 1342, 1135, 1110; NMR δ (CDCl₃): 1.30 (3H, d, J=7.0Hz), 1.35 (3H, d, J=6.5Hz), 2.99 (3H, s), 3.02 (3H, d, J=15Hz), 5.21 (2H, s), 5.20 と 5.43 (2H, ABq, J=14Hz), 7.51 (2H, d, J=8.5Hz), 7.64 (2H, d, J=8.5Hz), 8.20 (4H, d, J=8.5Hz).

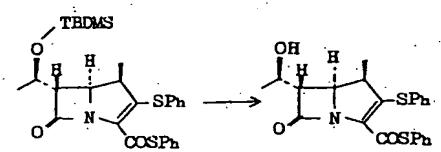
参考例5-1



-1-アザビシクロ[3.2.0]-ヘプト-2-エン-7-オ-ジ-2-カルボン酸p-ニトロベンジルエステルを得た。

ここで得た化合物のIR及びNMRは実施例1-4で得た化合物と同一であつた。

参考例5-2-(1)



(4R,5S,6S,8R)-3-フエニルテオ-4-メチル-6-[((1R)-1-ヒドロキシエチル)-1-アザビシクロ[3.2.0]-ヘプト-2-エン-7-オン-2-カルボン酸フエニルテオエステル2.0mgを乾燥テトラヒドロフラン0.3mLに溶かし、空素気流中水冷下にフッ化テトラローブチルアンモニウムの0.27Mテトラヒドロフラン溶液0.14mLを滴下し、1時間搅拌した。pH 7、0.1Mりん酸緩衝液で希釈

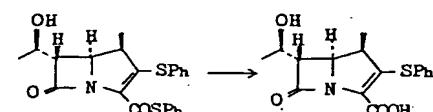
特開昭62-103084(28)

(4R,5S,6S,8R)-3-フエニルテオ-4-メチル-6-[((1R)-1-ヒドロキシエチル)-1-アザビシクロ[3.2.0]-ヘプト-2-エン-7-オン-2-カルボン酸フエニルテオエステル1.7mgとp-ニトロベンジルアルコール2.4mgを乾燥塩化メチレン0.6mLに溶かし、空素気流中遮光下にトリフルオロ酢酸銀7mgを加えた。次いで1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン5mgの乾燥塩化メチレン0.3mL溶液を室温で加え、そのまま4.3時間搅拌した。反応液にpH 7、0.1Mりん酸緩衝液3mLを加え、次いで塩化メチレンで希釈した。不溶物を沪別して塩化メチレンと水で洗浄後、沪液、洗液を合わせ塩化メチレンで2回抽出した。有機層を2.5Mりん酸二水素ナトリウム水溶液、食塩水の順に洗浄し、芒硝と硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。溶媒を減圧留去した残渣物をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製して(4R,5S,6S,8R)-3-フエニルテオ-4-メチル-6-[1-ヒドロキシエチルシリルオキシエチル]。

後塩化メチレンを用いて3回抽出した。有機層を塩水洗浄、芒硝乾燥、減圧留去した残渣物をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製して、(4R,5S,6S,8R)-3-フエニルテオ-4-メチル-6-[((1R)-1-ヒドロキシエチル)-1-アザビシクロ[3.2.0]-ヘプト-2-エン-7-オン-2-カルボン酸フエニルテオエステルを得た。

IR _{max} (cm⁻¹): 3600(br), 1775, 1660(sh), 1645, 1300, 1273; NMR δ (CDCl₃): 0.98 (3H, d, J=7.3Hz), 1.35 (3H, d, J=6.3Hz), 3.11 (1H, m), 3.23 (1H, dd, J=2.3Hz と 6.9Hz), 4.27 (1H, dd, J=2.6Hz と 9.2Hz), ~4.3 (1H, m), 7.3-7.6 (10H, m)。

参考例5-2-(2)



特開昭62-103084(29)

(4R,5S,6S,8R)-3-フェニルチオ-4-メチル-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-1-アザビシクロ[3.2.0]-ヘプト-2-エン-7-オントカルボン酸フェニルチオエステル3.7gとトリメチルシラノール1.4mLを乾燥トルエン0.1mLに浴かし、空素気流中遮光下にトリフルオロ酢酸銀1.6mLを加えた。次いで1.8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン1.1mLの乾燥トルエン0.1mL溶液を室温で加え、さらに80°Cで15分間加熱搅拌した。反応液を室温まで冷却し、pH 7、0.1Mりん酸緩衝液1mLを加え、次いで塩化メチレンで希釈した。不溶物を沪別して塩化メチレンと水で洗浄後、汎液、洗液を合わせ、塩化メチレンで2回抽出した。水層を室温で減圧下IC搅拌し、有機溶媒を除去した。高速液体クロマトグラフィー(Chromatop(登録商標)RP-18; メタノール-pH 7.0~7.2、0.005Mりん酸緩衝液(3:7); 0.8mL/分)及び薄層クロマトグラフィー(シリカゲル; クロロホルム-メタノール-酢酸(200:50:1))で参考例

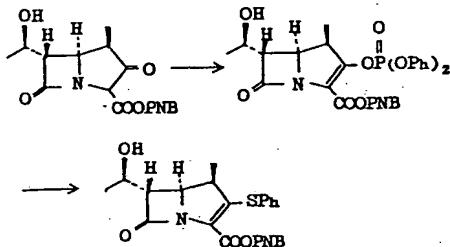
下にジフェニルクロロホスフェート6.7mLの乾燥アセトニトリル0.5mL溶液を加え、次にジイソブロピルエチルアミン3.2mLの乾燥アセトニトリル0.5mL溶液を加え、同温度で3.0分間搅拌した。反応液を-30°Cに冷却し、チオエノール3.7mLの乾燥アセトニトリル0.2mL溶液、次にジイソブロピルエチルアミン4.4mLの乾燥アセトニトリル0.2mL溶液を加え、同温度で2.5分間、さらに氷冷下で1.5分間搅拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、塩水洗、りん酸一カリウム水溶液洗、塩水洗後硫酸マグネシウム-炭酸カリウムで乾燥し、溶媒を留去し、残渣物をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製して(4R,5S,6S,8R)-3-フェニルチオ-4-メチル-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-1-アザビシクロ[3.2.0]-ヘプト-2-エン-7-オントカルボン酸p-ニトロベンジルエステルを得た。

IR_{max} (cm⁻¹): 3480(br), 1764, 1707, 1520, 1342, 1215, 1140;

NMR_δ(CDCl₃): 0.97(3H,d,J=7.3Hz), 1.31(3H,d,

6-(2)で得られた標品と合致することから水層中IC(4R,5S,6S,8R)-3-フェニルチオ-4-メチル-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-1-アザビシクロ[3.2.0]-ヘプト-2-エン-7-オントカルボン酸が得られていることを確認した。

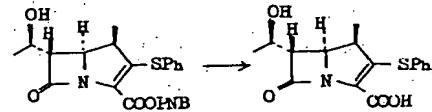
参考例6-(1)



(4R,5S,6S,8R)-4-メチル-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-1-アザビシクロ[3.2.0]-ヘプト-2-エン-7-オントカルボン酸p-ニトロベンジルエステル1.00mLを乾燥アセトニトリル1mLに浴かし、空素気流中、氷冷

J=6.3Hz, 3.10(1H,m), 3.21(1H,dd, J=28Hzと6.8Hz), 4.18(1H,dd, J=28Hzと9.4Hz), 4.23(1H,m), 5.42(2H,m), 7.3~7.6(5H,m), 7.69(2H,d, J=8.9Hz), 8.24(2H, d, J=8.9Hz)。

参考例6-(2)



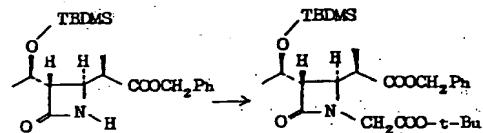
(4R,5S,6S,8R)-3-フェニルチオ-4-メチル-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-1-アザビシクロ[3.2.0]-ヘプト-2-エン-7-オントカルボン酸p-ニトロベンジルエステル3.7mLをテトラヒドロフラン2mLに浴かし、pH 7.0モルホリノプロパンスルホン酸緩衝液2mL及び1.0モルパラジウム-カーボン5.6gを加え、常圧の水素圧下、室温で4.5時間水素添加した。触媒を沪別した後減圧下テトラヒドロ

特開昭62-103084(30)

ラムを留去し、残液を塩化メチレンで洗浄し、水層を再度減圧下有機溶媒を留去し、残液をボリマーコロマトグラフ (CHP-20P) に付すと2-メチル5-テトラヒドロフラン水溶液で溶出される部分から (4R, 5S, 6S, 8R)-3-フェニルチオ-4-メチル-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-1-アゼチジノン [3,2,0]-ヘプト-2-エン-7-オシ-2-カルボン酸を得た。

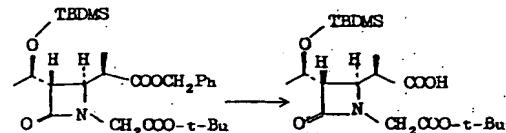
UV_{max}^{H₂O} (nm) : 306 ;
 IR_{max}^{KBr} (cm⁻¹) : 3425 (br), 1745, 1595, 1400;
 NMR_δ(D₂O) : 0.90 (3H, d, J=7.3Hz), 1.18 (3H, d, J=6.3Hz), 3.00 (1H, m), 3.32 (1H, dd, J=2.6Hz と 5.9Hz), 4.09 (1H, dd, J=2.6Hz と 9.2Hz), 4.16 (1H, m), 7.3~7.6 (5H, m)。

参考例7-1



NMR_δ(CDCl₃) : 0.04 (3H, s), 0.07 (3H, s), 0.85 (9H, s), 1.28 (3H, d, J=6.3Hz), 1.24 (3H, d, J=6.9Hz), 1.44 (9H, s), 2.90 (1H, dd, J=6.9Hz と 3.6Hz), 2.99 (1H, dd, J=20Hz と 6.6Hz), 3.83 (2H, m), 5.10 (2H, s), 7.35 (5H, s)。

参考例7-2



(3S, 4S)-3-[(1R)-1-t-ブチルジメチルシリルオキシエチル]-4-[(1R)-1-ベンジルオキシカルボニルエチル]-1-t-ブトキシカルボニルメチル-2-アゼチジノン [3,2,0]-ヘプト-2-エン-7-オシ-2-カルボン酸を9.5%エタノール6mLに溶かし、1.0%パラジウム-カーボン90mgを加え、常温常圧で水素添加した。触媒を沪別後、沪液及び洗液を合わせ、

(3S, 4S)-3-[(1R)-1-t-ブチルジメチルシリルオキシエチル]-4-[(1R)-1-ベンジルオキシカルボニルエチル]-1-t-アゼチジノン [3,2,0]-ヘプト-2-エン-7-オシ-2-カルボン酸を得た。

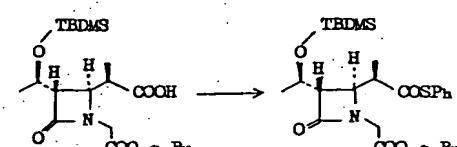
IR_{max}^{neat} (cm⁻¹) : 1755, 1730, 1450, 1400, 1380, 1360, 1242, 1220, 1150, 830, 765, 740, 685;

溶媒を留去して (3S, 4S)-3-[(1R)-1-t-ブチルジメチルシリルオキシエチル]-4-[(1R)-1-カーボキシエチル]-1-t-ブトキシカルボニルメチル-2-アゼチジノンを得た。

IR_{max}^{neat} (cm⁻¹) : 1760, 1740, 1730, 1455, 1360, 1245, 1224, 1150, 830, 770, 745 ;

NMR_δ(CDCl₃) : 0.06 (3H, s), 0.08 (3H, s), 0.87 (9H, s), 1.24 (3H, d, J=6.3Hz), 1.25 (3H, d, J=7.3Hz), 1.48 (9H, s), 2.94 (1H, dd, J=7.1Hz と 3.0Hz), 3.04 (1H, dd, J=2.8Hz と 5.5Hz), 3.98 (2H, m), 4.00 (1H, m), 4.21 (1H, m)。

参考例7-3-(1)



特開昭62-103084(31)

(3S,4S)-3-[(1R)-1-t-ブチルジメチルシリルオキシエチル]-4-[(1R)-1-カルボキシエチル]-1-t-ブトキシカルボニルメチル-2-アゼチノン 1.29g、N,N'-カルボニルジイミダゾール 6.04mLの乾燥アセトニトリル 2.5mL溶液を室温で1時間搅拌した。これにテオフェノール 4.10mLの乾燥アセトニトリル 6mL溶液、次いでトリエチルアミン 3.77mLの乾燥アセトニトリル 6mL溶液を加え、室温で30分間搅拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、希塩酸で洗浄した。水層をさらに酢酸エチルで2回抽出し、有機層を合わせ、食塩水で2回洗浄したのち芒硝乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製して(3S,4S)-3-[(1R)-1-t-ブチルジメチルシリルオキシエチル]-4-[(1R)-1-フエニルカルボニルエチル]-1-t-ブトキシカルボニルメチル-2-アゼチノンを得た。

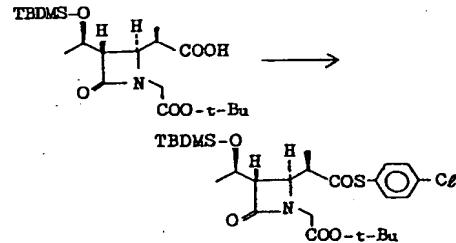
IR_{max} (cm⁻¹): 1760, 1740, 1705, 1367, 1250, 1227, 835, 770, 740.

(3H, d, J=6.3Hz), 1.31(3H, d, J=6.9Hz), 1.43(9H, s), 3.02(1H, dd, J=23Hz と 6.9Hz), 3.14(1H, dd, J=3.3Hz と 6.9Hz), 3.92(2H, m), 7.34(4H, m)。

参考例 7-3-(3)

(3S,4S)-3-[(1R)-1-t-ブチルジメチルシリルオキシエチル]-4-[(1R)-1-カルボキシエチル]-1-t-ブトキシカルボニルメチル-2-アゼチノン 1.00mL と 2.45mL トリクロロフェノール 3.3mL を乾燥テトラヒドロフラン 4mL に溶かし、氷冷下 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 9.6mL を加え、一夜搅拌した。反応液をジエチルエーテルと水で希釈し、抽出した。有機層を食塩

参考例 7-3-(2)



テオフェノールを p-クロロテオフェノールに変え参考例 7-3-(1)と同様の方法に従い。

(3S,4S)-3-[(1R)-1-t-ブチルジメチルシリルオキシエチル]-4-[(1R)-1- p-クロロエニルカルボニルエチル]-1-t-ブトキシカルボニルメチル-2-アゼチノンを得た。

IR_{max} (cm⁻¹): 1760, 1740, 1705, 1480, 1365, 1260, 1230, 1155, 1095, 838, 775;

NMR δ (CDCl₃): 0.10(6H, s), 0.89(9H, s), 1.26

水で洗浄後芒硝乾燥し、減圧濃縮して(3S,4S)-3-[(1R)-1-t-ブチルジメチルシリルオキシエチル]-4-[(1R)-1-(2,4,5-トリクロロエニルオキシ)カルボニルエチル]-1-t-ブトキシカルボニルメチル-2-アゼチノンを得た。

IR_{max} (cm⁻¹): 1760, 1740(oh), 1455, 1362, 1250, 1225.

参考例 7-3-(4)

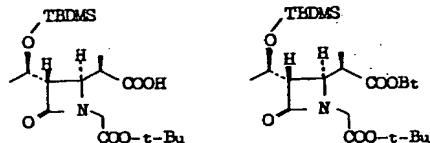
(3S,4S)-3-[(1R)-1-t-ブチルジメチルシリルオキシエチル]-4-[(1R)-1-カルボキシエチル]-1-t-ブトキシカルボニルメチル-2-アゼチノン 9.8mL を乾燥塩化メチレン 1mL に溶かし、室温で塩化ナオニル 3.4mL の乾燥塩化メチレンを加え、同温度で 1

特開昭62-103084(32)

時間さらに加熱還流下に3時間搅拌した。溶媒を留去後残渣物を乾燥トルエンに再度溶かし、減圧留去後真空乾燥して(3S,4S)-3-[(1R)-1-t-ブチルジメチルシリルオキシエチル]-4-[(1R)-1-クロロカルボニルエチル]-1-t-ブトキシカルボニルメチル-2-アセチジノンを得た。

IR_{max} (cm⁻¹): 1800 (sh), 1740, 1450, 1360, 1244, 1220, 930, 825, 770.

参考例7-3-(5)

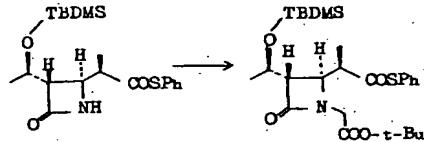


(3S,4S)-3-[(1R)-1-t-ブチルジメチルシリルオキシエチル]-4-[(1R)-1-カルボキシエチル]-1-t-ブトキシカルボニルメチル-2-アセチジノン 10.4 g、1-オキシ

ブトビリジン 3.5 g、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノブロビル)カルボジイミド塩酸塩 1.00 g を用い参考例7-3-(3)と同様にして (3S,4S)-3-[(1R)-1-t-ブチルジメチルシリルオキシエチル]-4-[(1R)-1-(2-ビリジルテオ)カルボニルエチル]-1-t-ブトキシカルボニルメチル-2-アセチジノンを得た。

IR_{max} (cm⁻¹): 1755, 1690, 1360, 1247, 1220, 1142, 830, 770.

参考例7-4

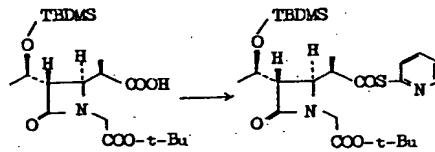


水素化ナトリウム 3.1 g の乾燥 N,N-ジメチルホルムアミド 4.3 mL 懸濁液にローブロモ酢酸 t-ブチル 8.35 g、次いで(3S,4S)-3-[(1R)-1-t-ブチルジメチルシリルオキシエチル]

ベンゾトリアゾール 5.3 g、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノブロビル)カルボジイミド塩酸塩 9.3 g を用い参考例7-3-(3)と同様にして(3S,4S)-3-[(1R)-1-t-ブチルジメチルシリルオキシエチル]-4-[(1R)-1-(1-ベンゾトリアゾリルオキシ)カルボニルエチル]-1-t-ブトキシカルボニルメチル-2-アセチジノンを得た。

IR_{max} (cm⁻¹): 1740 (sh), 1730, 1450, 1360, 1240, 1220, 822.

参考例7-3-(6)

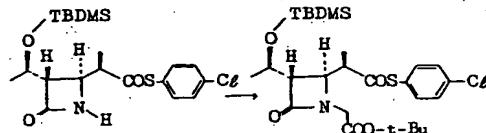


(3S,4S)-3-[(1R)-1-t-ブチルジメチルシリルオキシエチル]-4-[(1R)-1-カルボキシエチル]-1-t-ブトキシカルボニルメチル-2-アセチジノン 10.0 g、2-メルカ

-4-[(1R)-1-フェニルチオカルボニルエチル]-2-アセチジノン 0.42 g を加え空素気流中室温で1時間搅拌した。次いで氷冷下にジエチルエーテルとpH 6.8.6 リン酸緩衝液を加え抽出した。水層をさらにジエチルエーテルで2回抽出後、有機層を合わせ、食塩水で3回洗浄し、芒硝で乾燥した。溶媒を減圧留去した残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製して(3S,4S)-3-[(1R)-1-t-ブチルジメチルシリルオキシエチル]-4-[(1R)-1-フェニルチオカルボニルエチル]-1-t-ブトキシカルボニルメチル-2-アセチジノンを得た。

ここで得た化合物のIRスペクトルは参考例7-3-(1)で得たものと同一であつた。

参考例7-5

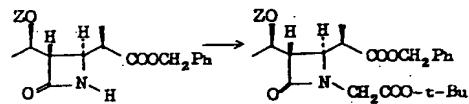


特開昭62-103084(33)

(3S,4S)-3-[(1R)-1-t-ブチルジメチルシリルオキシエチル]-4-[(1R)-1-p-クロロフェニルテオカルボニルエチル]-2-アゼチジノンを参考例7-1と同様の方法により(3S,4S)-3-[(1R)-1-t-ブチルジメチルシリルオキシエチル]-4-[(1R)-1-p-クロロフェニルテオカルボニルエチル]-1-t-ブトキシカルボニルメチル-2-アゼチジノンを得た。

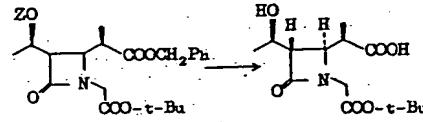
ここで得た化合物のIR,NMRは参考例7-3-(2)で得た化合物と同一であつた。

参考例8-1



(3S,4S)-3-[(1R)-1-ベンジルオキシカルボニルオキシエチル]-4-[(1R)-1-ベンジルオキシカルボニルエチル]-2-アゼチジノン(71.94g)を乾燥ジメチルホルムアミド700

参考例8-2



(3S,4S)-3-[(1R)-1-ベンジルオキシカルボニルオキシエチル]-4-[(1R)-1-ベンジルオキシカルボニルエチル]-1-t-ブトキシカルボニルメチル-2-アゼチジノン(81.50g)をエタノール8.0.0mlに溶し、1.0molパラジウム-カーボン(81.5g)を加え、常温常圧で水素添加した。触媒を沪別後、沪液及び洗液を合わせ溶媒留去して(3S,4S)-3-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-4-[(1R)-1-カルボキシエチル]-1-t-ブトキシカルボニルメチル-2-アゼチジノンを得た。

IR_{max}^{Nujol}(cm⁻¹): 1740, 1720, 1440, 1360;

NMR δ(CDCls): 128(3H, d, J=6.9Hz), 133(3H, d, J=6.6Hz), 284(1H, m), 3.09(1H, dd, J=20と66Hz), 3.76

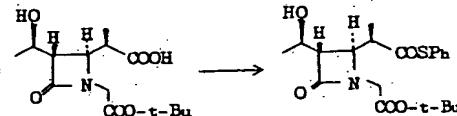
mlに溶かし、氷冷下ブロム酢酸t-ブチルエステル(68.25g)を加え、更に水素化ナトリウム(50%油性)(9.24g)を加えて、1時間搅拌した。反応液に1.0%塩化アンモニウム水溶液50.0mlを加え、30分搅拌した後、トルエン(2L)で抽出し、有機層を、食塩水で洗浄後、芒硝乾燥し、溶媒留去し、油状残渣を得た。これをシリカゲルクロマトグラフィーに付し、(3S,4S)-3-[(1R)-1-ベンジルオキシカルボニルオキシエチル]-4-[(1R)-1-ベンジルオキシカルボニルエチル]-1-t-ブトキシカルボニルメチル-2-アゼチジノンを得た。

IR_{max}^{neat}(cm⁻¹): 1765(sh), 1740, 1455, 1370, 1268, 1160;

NMR δ(CDCls): 118(3H, d, J=6.9Hz), 145(3H, d, J=6.3Hz), 145(9H, s), 286(1H, m), 3.26(1H, dd, J=20と9.0Hz), 3.55(1H, d, J=18Hz), 4.04(1H, dd, J=20と4.6Hz), 4.10(1H, d, J=18Hz)。

(1H, d, J=18Hz), 4.03(1H, dd, J=20と5.3Hz)。

参考例8-3

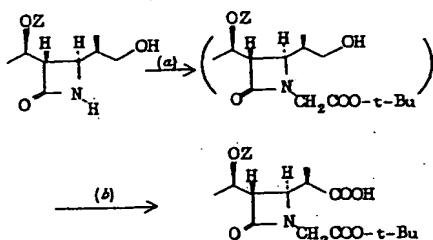


(3S,4S)-3-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-4-[(1R)-1-カルボキシエチル]-1-t-ブトキシカルボニルメチル-2-アゼチジノンを用いて実施例1-3-(1)と同様の処理に付し、(3S,4S)-3-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-4-[(1R)-1-フェニルテオカルボニルエチル]-1-t-ブトキシカルボニルメチル-2-アゼチジノンを得た。

IR_{max}^{Nujol}(cm⁻¹): 1745, 1725, 1290, 1230, 1140, 950, 750.

特開昭62-103084(34)

参考例9-1



(a) $4 - [(1R) - 1 - \text{ヒドロキシメチルエチル}] - 3 - [(1R) - \text{ベンジルオキシカルボニルオキシエチル}] - 2 - \text{アゼチノン}$ 3.07g、炭酸カリウム 2.76g、プロモ酢酸 t -ブチル 3.30g にアセトン 300mLを加え、17時間加熱還流搅拌した。反応液を室温に戻し、不溶物を沪別した。

(b) 液液に水 15mLを加えた後、氷冷し、別に水 4.9.2g、三酸化クロム 1.6.92g、濃硫酸 2.6.52g を用いて調整した Jones's 試薬を15分間かけて滴下した。氷冷下 60分間搅拌したのち、酢酸エチル 1Lと水 300mLを加え

分液した。酢酸エチル層を食塩水 300mLで4回洗つたのち、硫酸マグネシウム 50gを入れて乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィにて精製し、(3S,4S)-3-[(1R)-1-ベンジルオキシカルボニルオキシエチル]-4-[(1R)-1-カルボキシエチル]-1- t -ブトキシカルボニルメチル-2-アゼチノン 2.3.73.9 (収率 54.5%)を得た。

IR $_{\text{max}}^{\text{neat}} \text{cm}^{-1}$: 1735, 1450, 1365, 1250, 1150, 1040;

NMR δ (CDCl₃): 1.19(3H, d, J=6.9Hz), 1.46(9H, s), 3.26(1H, d-d, J=2.3Hz, 8.6Hz), 4.06(1H, d-d, J=2.3Hz, 4.0Hz), 7.36(5H, s).

(3S,4R)-3-[(1R)-1-ベンジルオキシカルボニルオキシエチル]-4-[(1R)-1-ヒドロキシメチルエチル]-1- t -ブトキシカルボニルメチル-2-アゼチノン

IR $_{\text{max}}^{\text{neat}} \text{cm}^{-1}$: 1735, 1360, 1250, 1150,

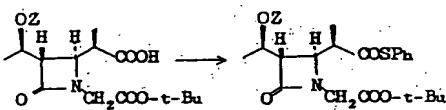
(3S,4S)-3-[(1R)-1-ベンジルオキシカルボニルオキシエチル]-4-[(1R)-1-ブエニルチオカルボニルエチル]-1- t -ブトキシカルボニルメチル-2-アゼチノン 1.9.4.6.9 (収率 6.7.6.4%)を得た。

IR $_{\text{max}}^{\text{neat}} \text{cm}^{-1}$: 1760, 1735, 1700, 1440, 1365, 1255, 1150, 1045,

NMR δ (CDCl₃): 1.25(3H, a, J=6.9Hz), 1.44(9H, s), 1.47(3H, d, J=6.2Hz), 4.12(1H, m), 4.13(1H, d-d, J=2.6Hz, 4.5Hz), 7.36(10H, m).

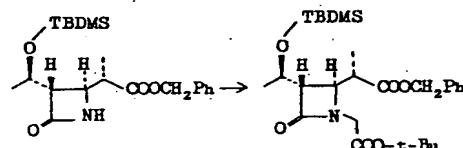
1030, 955.

参考例9-2



(3S,4S)-3-[(1R)-ベンジルオキシカルボニルオキシエチル]-4-[(1R)-1-カルボキシエチル]-1- t -ブトキシカルボニルメチル-2-アゼチノン 2.3.7.5.9 をアセトニトリル 2.3.7mLとかし氷冷下 N,N' -カルボニルジイミダゾール 1.0.5.5g を加えた。氷冷下 30分間搅拌したのちチオフェノール 7.2.1g を加え、更にトリエチルアミン 6.6.2g を加えた。氷冷下 2.5時間搅拌したのち酢酸エチル 500mL 1N 塩酸 200mLを加え分液した。水層を酢酸エチル 200mLで2回分液したのち酢酸エチル層を合わせて食塩水 300mLで3回分液した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥したのち、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルクロマトにて精製し、

参考例10-1



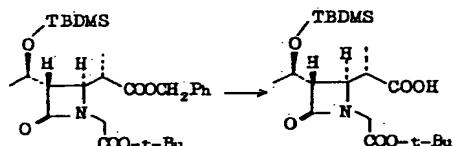
(3S,4S)-3-[(1R)-1- t -ブチルジメチルシリルオキシエチル]-4-[(1S)-1-ペ

特開昭62-103084(35)

シジルオキシカルボニルエチル]-2-アゼチジノン3.50gと α -ブロモ酢酸 τ -ブチル8.73gの塩化メチレン4.5ml溶液に5.0ml水酸化ナトリウム水溶液2.86gと塩化トリエチルベンジルアンモニウム1.02gを加えた他は参考例7-1と全く同様にして(3S,4S)-3-[(1R)-1- τ -ブチルジメチルシリルオキシエチル]-4-[(1S)-1-ベンジルオキシカルボニルエチル]-1- τ -ブトキシメチル-2-アゼチジノンを得た。

IR_{max} (cm⁻¹): 1760(br), 1735, 1455, 1362, 1245, 1222, 835, 773.

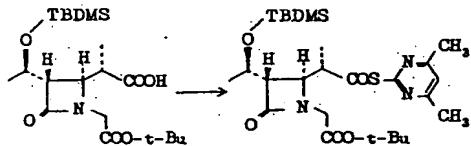
参考例10-2



メチル-2-アゼチジノンを用い、参考例7-3-(1)と同様の方法により、(3S,4S)-3-[(1R)-1- τ -ブチルジメチルシリルオキシエチル]-4-[(1S)-1-フェニルチオカルボニルエチル]-1- τ -ブトキシカルボニルメチル-2-アゼチジノンを得た。

IR_{max} (cm⁻¹): 1760, 1740(br), 1700, 1365, 1250, 1225, 950, 830, 773, 740, 680.

参考例10-3-(2)

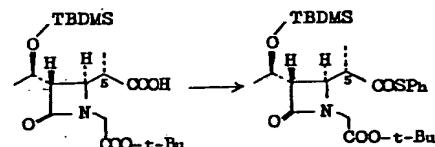


(3S,4S)-3-[(1R)-1- τ -ブチルジメチルシリルオキシエチル]-4-[(1S)-1-カルボキシエチル]-1- τ -ブトキシカルボニルメチル-2-アゼチジノン1.00gを乾燥塩化メチレンに溶かし、触媒量のN,N-ジメチルホルム

(3S,4S)-3-[(1R)-1- τ -ブチルジメチルシリルオキシエチル]-4-[(1S)-1-ベンジルオキシカルボニルエチル]-1- τ -ブトキシカルボニルメチル-2-アゼチジノン2.9gを参考例7-2と全く同様に水素添加して(3S,4S)-3-[(1R)-1- τ -ブチルジメチルシリルオキシエチル]-4-[(1S)-1-カルボキシエチル]-1- τ -ブトキシカルボニルメチル-2-アゼチジノンを得た。

IR_{max} (cm⁻¹): 3300(br), 1760(br), 1742, 1690, 990, 940, 825, 767.

参考例10-3-(1)

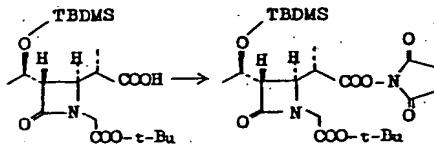


(3S,4S)-3-[(1R)-1- τ -ブチルジメチルシリルオキシエチル]-4-[(1S)-1-カルボキシエチル]-1- τ -ブトキシカルボニルメチル-2-アゼチジノンを得た。

アミド存在下オキザリルクロリド3.7gと共に室温で2時間搅拌し、対応する酸クロリドを得た。これに4-ジメチル-2-メルカプトピリミジン5.0gと4-ジメチルアミノピリジン4.4gを加え搅拌した。反応液を塩化メチレンで希釈し、希硫酸、水、炭酸水素ナトリウム水溶液、食塩水の順に洗浄し、芒硝で乾燥した。溶媒留去後残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製して(3S,4S)-3-[(1R)-1- τ -ブチルジメチルシリルオキシエチル]-4-[(1S)-1-(4-ジメチルピリミジン)-2-イルチオカルボニルエチル]-1- τ -ブトキシカルボニルメチル-2-アゼチジノンを得た。

IR_{max} (cm⁻¹): 1760, 1740(br), 1580, 1362, 1247, 830, 770.

参考例10-3-(3)



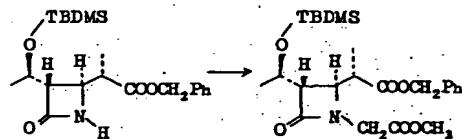
特開昭62-103084(36)

(3S,4S)-3-[(1R)-1-t-ブチルジメチルシリルオキシエチル]-4-[(1S)-1-カルボキシエチル]-1-t-ブトキシカルボニルメチル-2-アセチノン 1.00 g と N-ヒドロキシコハク酸イミド 3.3 g の乾燥 N,N-ジメチルホルムアミド 0.3 mL 溶液に N,N-ジシクロヘキシカルボジイミド 7.4 g を加え 0~5°C で一夜反応した。反応液を酢酸エチルで希釈後希硫酸を加え分液した。水層をさらに 2 回酢酸エチルで抽出後有機層を合わせ、水(4回)、食塩水の順に洗浄した。有機層を芒硝で乾燥後溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製して (3S,4S)-3-[(1R)-1-t-ブチルジメチルシリルオキシエチル]-4-[(1S)-1-コハク酸イミドオキシカルボニルエチル]-1-t-ブトキシカルボニルメチル-2-アセチノンを得た。

IR_{max} (cm⁻¹): 1805, 1760 (sh), 1740, 1455, 1360, 1200, 1145, 1055, 830, 762, 745.

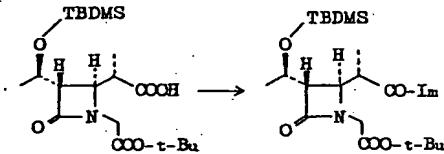
827, 745.

参考例 1.1-1



(3S,4S)-3-[(1R)-1-t-ブチルジメチルシリルオキシエチル]-4-[(1S)-1-ベンジルオキシカルボニルエチル]-1-t-アセチノン 1.56 g を塩化メチレン 2.0 mL に溶かし、α-ブロモ酢酸メチル 9.16 g、5.0% 水酸化ナトリウム水溶液 1.28 g、塩化トリエチルベンジルアンモニウム 4.55 g を順次加え室温で 2 時間搅拌した。反応液に水とジエチルエーテルを加えて分液した後水層をジエチルエーテルで更に 2 回抽出し、有機層を合わせ、水で 2 回、次に食塩水で 3 回洗浄した後芒硝乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、原料の一部を回収するとともに (3S,4S)-3-

参考例 1.0-3-(4)



(3S,4S)-3-[(1R)-1-t-ブチルジメチルシリルオキシエチル]-4-[(1S)-1-カルボキシカルボニルメチル]-1-t-アセチノン 4.2 g と N,N'-カルボニルジイミダゾール 1.9 g の乾燥アセトニトリル 0.9 mL 溶液を室温で 1 時間搅拌した後溶媒を減圧留去し残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製して (3S,4R)-3-[(1R)-1-t-ブチルジメチルシリルオキシエチル]-4-[(1S)-1-(1-イミダゾリル)カルボニルエチル]-1-t-ブトキシカルボニルメチル-2-アセチノンを得た。

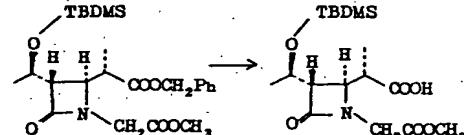
IR_{max} (cm⁻¹): 1760 (sh), 1735, 1382, 1360, 1225, 1145, 935,

(1R)-1-t-ブチルジメチルシリルオキシエチル]-4-[(1S)-1-ベンジルオキシカルボニルエチル]-1-(1-メトキシカルボニルメチル)-2-アセチノンを得た。

IR_{max} (cm⁻¹): 1760, 1740, 1460, 1407, 1360, 1250, 1215, 1180, 1140, 835, 770, 745;

NMR δ (CDCl₃): 0.07 (3H, s), 0.08 (3H, s), 0.87 (9H, s), 1.24 (3H, d, J=6.3Hz), 1.25 (3H, d, J=7.2Hz), 2.77 (1H, m), 3.63 (3H, s), 3.93 (2H, s), 3.96 (1H, dd, J=20Hz と 9.6Hz), 4.19 (1H, m), 5.09 (2H, s), 7.36 (5H, s).

参考例 1.1-2

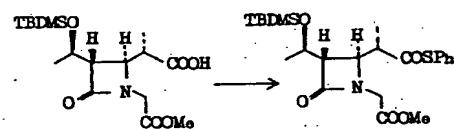


特開昭62-103084(37)

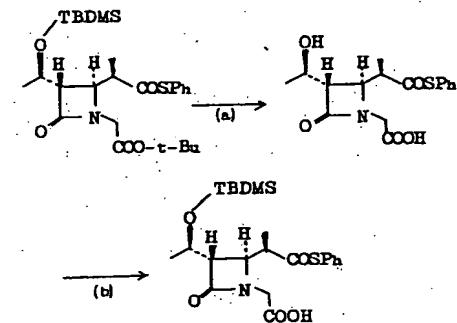
(3S,4S)-3-[(1R)-1-t-ブチルジメチルシリルオキシエチル]-4-[(1S)-1-ペニジルオキシカルボニルエチル]-1-(1-メトキシカルボニルメチル)-2-アセチジノン 400mgを9.5%エタノール6mlIC浴かし10分バラジ示ムーカーボン80mgを加え、常温常压で水素添加した。触媒を沪別後沪液及び洗液を合わせ溶媒留去して(3S,4S)-3-[(1R)-1-t-ブチルジメチルシリルオキシエチル]-4-[(1S)-1-カルボキシエチル]-1-(1-メトキシカルボニルメチル)-2-アセチジノンを得た。

IR_{max} (cm⁻¹): 1740, 1705, 1435, 1240, 1215, 1135, 830, 770.

参考例11-3



参考例12-1



(a) (3S,4S)-3-[(1R)-1-t-ブチルジメチルシリルオキシエチル]-4-[(1R)-1-フエニルテオカルボニルエチル]-1-t-ブチルジメチルシリルオキシカルボニルメチル-2-アセチジノン 190mgのメタノール4.5ml溶液に6N塩酸1.5mlを加え室温で15分間搅拌した。原料消失を確認後、反応液にクロロホルムと食塩水を加え抽出した。水層をさらに2回クロロホルムで抽出した後有機層を合わせ、芒硝乾燥した。

(3S,4S)-3-[(1R)-1-t-ブチルジメチルシリルオキシエチル]-4-[(1S)-1-カルボキシカルボニルエチル]-1-メトキシカルボニルメチル-2-アセチジノンを用い、参考例7-3-(1)と同様の方法により(3S,4S)-3-[(1R)-1-t-ブチルジメチルシリルオキシエチル]-4-[(1S)-1-フエニルテオカルボニルエチル]-1-メトキシカルボニルメチル-2-アセチジノンを得た。

IR_{max} (cm⁻¹): 1750, 1695, 1437, 1405, 1247, 1202, 950, 830, 770, 740;

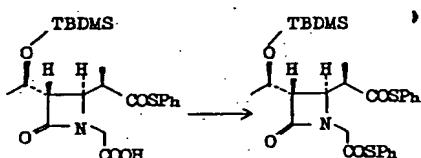
NMR δ (CDCl₃): 0.07(3H,s), 0.09(3H,s), 0.87(9H,s), 2.88(1H,dd,J=23Hz), 6.6Hz, 3.03(1H,m), 3.70(3H,s), 4.02(1H,dd,J=2.0Hzと9.2Hz), 4.19(1H,m), 7.41(5H,m)。

溶媒を減圧留去した後、残渣にトリフルオロ酢酸1ml-アニソール0.1ml混液を加え室温で25分間搅拌した。トリフルオロ酢酸を減圧留去後残渣を乾燥トルエンで2回共沸し、(3S,4S)-3-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-4-[(1R)-1-フエニルテオカルボニルエチル]-1-(1-カルボキシメチル)-2-アセチジノンを粗製物として得た。

(b) (a)で得た粗製物、t-ブチルジメチルシリクロリド246mg、イミダゾール151mgの乾燥N,N-ジメチルホルムアミド2ml溶液を一夜反応した。反応液を水中に注加し、酢酸エチルを用いて3回抽出した。有機層を合わせ、希硫酸、水(5回)、食塩水(2回)の順に洗浄し、芒硝で乾燥した。溶媒を減圧留去した残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製して(3S,4S)-3-[(1R)-1-t-ブチルジメチルシリルオキシエチル]-4-[(1R)-1-フエニルテオカルボニルエチル]-1-(1-カルボキシメチル)-2-アセチジノンを得

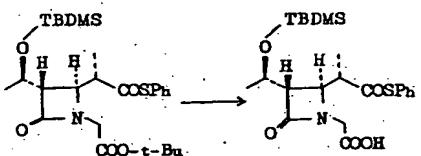
IR_{max}^{neat} (cm⁻¹): 3350(br), 1760(sh), 1737,
1700, 1245, 1140, 830,
767, 742.

参考例 1.2-2



(3S,4S)-3-[(1R)-1-t-ブチルジメチルシリルオキシエチル]-4-[(1R)-1-フェニルテオカルボニルエチル]-1-(1-カルボキシメチル)-2-アセテジノン 1.54 g, N,N'-カルボニルジイミダゾール 6.6 mL の乾燥アセトニトリル 2.9 mL 溶液を室温で 1 時間搅拌した。反応液にテオフェノール 5.6 mL の乾燥アセトニトリル 1 mL 溶液、次いでトリエチルアミン 5.2 mL の乾燥アセトニトリル 0.5 mL 溶液を加え 30 分間搅拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、冷希硫酸に

参考例 1.3-1



(3S,4S)-3-[(1R)-1-t-ブチルジメチルシリルオキシエチル]-4-[(1S)-1-フェニルテオカルボニルエチル]-1-t-ブトキシカルボニルメチル-2-アゼチノン²⁴³四を参考例12-1と全く同様にして反応後精製して、(3S,4S)-3-[(1R)-1-t-ブチルジメチルシリルオキシエチル]-4-[(1S)-1-フェニルテオカルボニルエチル]-1-(1-カルボキシメチル)-2-アゼチノンを得た。

IR _{max}^{heat} (cm⁻¹): 3350(br), 1760(sh), 1740,
1250, 950, 825, 770, 740,
680.

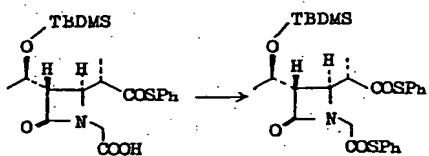
特開昭62-103084(38)

注加した。酢酸エチルを用いて3回抽出後、有機層を合わせ、希硫酸、食塩水(2回)の順に洗浄した。有機層を芒硝で乾燥後減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製して
 $(3S,4S)-3-[(1R)-1-t-ブチルジメチルシリルオキシエチル]-4-[(1R)-1-フエニルテオカルボニルエチル]-1-(1-フエニルテオカルボニルメチル)-2-アゼチジノン$ を得た。

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{neat}} (\text{cm}^{-1})$: 1760, 1700, 1478, 1440,
1250, 1140, 835, 773,

NMR δ (CDCl₃): 0.08 (3H, s), 0.10 (3H, s), 0.89 (9H, s), 1.27 (3H, d, J=6.3Hz), 1.32 (3H, d, J=7.3Hz), 3.11 (1H, dd, J=2.0Hz & 6.9Hz), 3.20 (1H, m), 4.24 (1H, m), 4.30 (2H, m), 7.41 (10H, s).

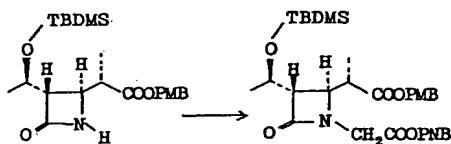
参考例 1.3-2



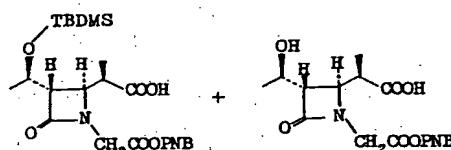
(3S,4S)-3-[(1R)-1-t-ブチルジメチルシリルオキシエチル]-4-[(1S)-1-フェニルテオカルボニルエチル]-1-(1-カルボキシメチル-2-アセチジノン8.7g, N,N'-カルボニルジイミダゾール3.7g, テオフェノール2.5g, トリエチルアミン2.3gを用いた以外は参考例1-2-2と全く同様にして(3S,4S)-3-[(1R)-1-t-ブチルジメチルシリルオキシエチル]-4-[(1S)-1-フェニルテオカルボニルエチル]-1-(1-フェニルテオカルボニルメチル)-2-アセチジノンを得た。

IR_{max}^{neat} (cm⁻¹): 1760, 1705, 1480, 1442,
1250, 955, 835, 742, 682.

参考例14-1



(3S,4S)-3-[(1R)-1-t-ブチルジメチルシリルオキシエチル]-4-[(1R)-1-p-メトキシベンジルオキシカルボニルエチル]-2-アセチジノン 1.2 g を塩化メテレン 1.4 mL に溶かし、 α -ブロモ酢酸アーニトロベンジル 1.09 g、5.0% 水酸化ナトリウム水溶液 0.85 g、塩化トリエチルベンジルアンモニウム 3.03 g を順次加え、室温で 30 分間攪拌した。水とジエチルエーテル-塩化メテレン (3:1) を加えて分液し、水層をジエチルエーテル-塩化メテレン (3:1) で更に 2 回抽出し、先の有機層と合わせ、水で 2 回、次に食塩水で 3 回洗浄した後芒硝乾燥した。溶媒留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、原料回収とともに



(3S,4S)-3-[(1R)-1-t-ブチルジメチルシリルオキシエチル]-4-[(1R)-1-p-メトキシベンジルオキシカルボニルエチル]-1-[(1-p-ニトロベンジルオキシカルボニルメチル)-2-アセチジノン 1.42 g の乾燥塩化メテレン 1.4 mL 溶液に氷冷下三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錠体 1.63 g を加え、室温まで昇温した。原料消失後反応液を冷炭酸水素ナトリウム水溶液にあけた。希塩酸を用い酸性とし酢酸エチルで抽出した。水層を酢酸エチルで更に 2 回抽出し、先の有機層と合わせ、希塩酸、食塩水の順に洗浄した後芒硝乾燥した。溶媒留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、(3S,4S)-3-[(1R)-1-t-ブチルジメチルシリルオキシエチル]-4-[(1R)-1-カルボキシ

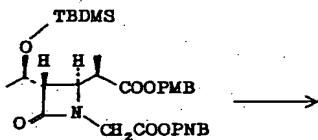
特開昭62-103084(39)

(3S,4S)-3-[(1R)-1-t-ブチルジメチルシリルオキシエチル]-4-[(1R)-1-p-メトキシベンジルオキシカルボニルエチル]-1-[(1-p-ニトロベンジルオキシカルボニルメチル)-2-アセチジノンを得た。

IR $_{\text{neat}}$ (cm^{-1}): 1760, 1742, 1607, 1515, 1458, 1342, 1241, 1170, 830, 747;

NMR δ (CDCl_3): 0.01 (3H, s), 0.05 (3H, s), 0.83 (9H, s), 2.86 (1H, qd, $J=7.2\text{Hz}$ と 3.0Hz), 3.00 (1H, dd, $J=2.3\text{Hz}$ と 6.6Hz), 3.80 (3H, s), 5.01 (2H, m), 5.20 (2H, s), 6.88 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.49 (2H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 8.22 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$).

参考例14-2



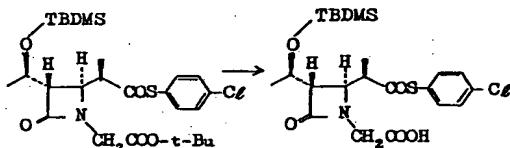
エチル)-1-[(1-p-ニトロベンジルオキシカルボニルメチル)-2-アセチジノン及び (3S,4S)-3-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-4-[(1R)-1-カルボキシエチル]-1-[(1-p-ニトロベンジルオキシカルボニルメチル)-2-アセチジノンを得た。

(3S,4S)-3-[(1R)-1-t-ブチルジメチルシリルオキシエチル]-4-[(1R)-1-カルボキシエチル]-1-[(1-p-ニトロベンジルオキシカルボニルメチル)-2-アセチジノン
IR $_{\text{neat}}$ (cm^{-1}): 3100 (br), 1760, 1730, 1520, 1342, 1245, 1180, 830, 770;

NMR δ (CDCl_3): 0.03 (3H, s), 0.07 (3H, s), 0.85 (9H, s), 1.25 (3H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 1.26 (3H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 2.91 (1H, qd, $J=7.3\text{Hz}$ と 3.0Hz), 3.05 (1H, dd, $J=2.3\text{Hz}$ と 5.9Hz), 4.13 (2H, m), 5.26 (2H, s), 7.52 (2H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 8.23 (2H, d, $J=8.9\text{Hz}$).

(3S,4S)-3-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-4-[(1R)-1-カルボキシエチル]-1-(1-p-ニトロベンジルオキシカルボニルメチル)-2-アゼチノン
 $\text{IR}_{\text{max}}^{\text{neat}} (\text{cm}^{-1})$: 3430(br), 1760, 1735, 1705, 1520, 1345, 1180, 745.

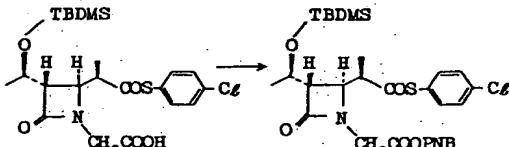
参考例15-1



(3S,4S)-3-[(1R)-1-t-ブチルジメチルシリルオキシエチル]-4-[(1R)-1-p-クロロフェニルチオカルボニルエチル]-1-t-ブトキシカルボニルメチル-2-アゼチノン 2.00 g を乾燥塩化メチレン 1.5 mL に溶かし、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体 2.63 mL を加え室温で 1 時間搅拌した。溶媒留去後、残渣を

-4-[(1R)-1-p-クロロフェニルチオカルボニルエチル]-1-(1-カルボキシメチル)-2-アゼチノンを得た。
 $\text{IR}_{\text{max}}^{\text{neat}} (\text{cm}^{-1})$: 3300(br), 1760, 1740, 1700, 1480, 1382, 1250, 1140, 1087, 830, 775.

参考例15-2



(3S,4S)-3-[(1R)-1-t-ブチルジメチルシリルオキシエチル]-4-[(1R)-1-p-クロロフェニルチオカルボニルエチル]-1-(1-カルボキシメチル)-2-アゼチノン 7.0 g、p-ニトロベンジルアルコール 2.4 mL の乾燥酢酸エチル 0.3 mL 溶液に氷冷下 N_2, N' -ジシクロヘキシカルボジイミド 3.0 g の乾燥酢酸エチル 0.2 mL 溶液を加え 5~10°C で一夜反応した。

特開昭62-103084(40)

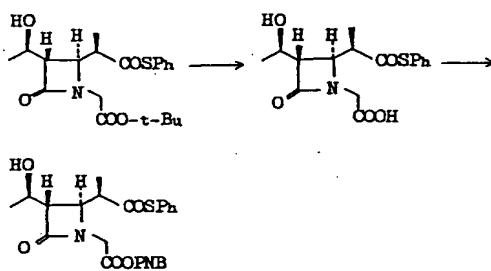
メタノール 0.5 mL に再溶解し、1 N 塩酸 0.1 mL を加え、原料消失後、反応混合物に酢酸エチルと食塩水を加え分液した。水層を酢酸エチルで更に 2 回抽出し、先の有機層と合わせ、食塩水で洗净した後芒硝乾燥した。溶媒留去し、(3S,4S)-3-[(1R)-1-p-クロロフェニルチオカルボニルエチル]-1-(1-カルボキシメチル)-2-アゼチノンを得た。これを乾燥 N, N' -ジメチルホルムアミド 2.5 mL に溶かし、t-ブチルジメチルシリルクロリド 2.46 mL とイミダゾール 1.51 mL を加え、室温で一夜反応した。反応液を冷食塩水にあけ 1 M 硫酸水素カリウム水溶液で中和した。ジエチルエーテルを加え、更に 1 M 硫酸水素カリウム水溶液を用いて水層を pH 2 に調整した後抽出した。水層をジエチルエーテルで更に 2 回抽出し、先の有機層と合わせ、食塩水で 2 回洗净した後芒硝乾燥した。溶媒留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、(3S,4S)-3-[(1R)-1-t-ブチルジメチルシリルオキシエチル]

折出する N, N' -ジシクロヘキシル尿素を沪別、洗净した後、沪液及び洗液を合わせて水洗した。有機層を更に食塩水で洗净し芒硝乾燥した。溶媒留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、(3S,4S)-3-[(1R)-1-t-ブチルジメチルシリルオキシエチル]-4-[(1R)-1-p-クロロフェニルチオカルボニルエチル]-1-(1-p-ニトロベンジルオキシカルボニルメチル)-2-アゼチノンを得た。

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{neat}} (\text{cm}^{-1})$: 1760, 1750, 1700, 1602, 1520, 1478, 1343, 1250, 1180, 1090, 835, 775, 742;

$\text{NMR} \delta (\text{CDCl}_3)$: 0.07(3H, s), 0.08(3H, s), 0.88(9H, s), 1.27(3H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 1.31(3H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 3.01(1H, dd, $J=2.6\text{Hz}$ と 7.1Hz), 3.14(1H, dd, $J=2.6\text{Hz}$ と 7.3Hz), 4.12(2H, m), 4.17(2H, m), 5.20(2H, m), 7.34(4H, m), 7.44(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 8.17(2H, d, $J=8.9\text{Hz}$)。

参考例16-1



(a) $(3S,4S)-3-[(1R)-1-\text{ヒドロキシエチル}]-4-[(1R)-1-\text{フェニルチオカルボニルエチル}]-1-\text{t-ブトキシカルボニルメチル}-2-\text{アセチノン}$ (7.20 g) にトリクロロ酢酸 5.00 g を加え、氷冷下 2 時間搅拌した。反応液を 50 °C 以下で減圧濃縮し、油状残渣をトルエン 25.0 ml にとかし、再度溶媒を留去した。

(b) 得られた残渣 (7.21 g) を乾燥アセトニトリル 7.20 ml に溶かし、トリエチルアミン 4.3.25 g を加え、次に α -ニトロベンジルブ

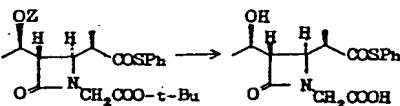
8.5 g をエチレンジクロリド 1.85 ml に溶かし、-10 °C に冷却した。搅拌しながら三臭化ホウ素 2.6.4 g のエチレンジクロリド 1.00 ml 溶液を 20 分間かけて滴下した。反応液をそのまま -10 °C に保つたまま 1 時間搅拌した。反応液に NaHCO_3 4.0 g、氷水 6.00 g の溶液を加え酢酸エチル 2.00 ml を分離した。水層に 2 N HCl 2.00 ml を加えたのち酢酸エチル 3.00 ml を加えて抽出した。水層を更に酢酸エチル 3.00 ml で抽出したのち、酢酸エチル層を合わせ、食塩水 2.00 ml で 3 回洗浄した。硫酸マグネシウムで有機層を乾燥したのち沪別して溶媒を減圧留去し、 $(3S,4S)-3-[(1R)-1-\text{ヒドロキシエチル}]-4-[(1R)-1-\text{フェニルチオカルボニルエチル}]-1-\text{カルボキシメチル}-2-\text{アセチノン}$ 1.04 g (収率 8.79%)を得た。

IR NujoI cm^{-1} : 1740, 1710, 1690, 1210, 1130, 1070, 940, 740.

特開昭62-103084(41)

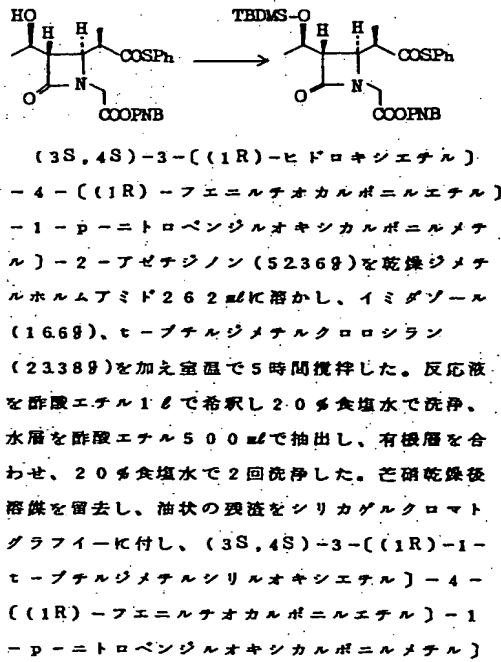
ロミド 9.233 g を加え室温で 1 時間搅拌した。反応液を酢酸エチル 1.5 l で希釈し、20 % 食塩水で数回洗浄し芒硝乾燥後、溶媒を留去した。油状の残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、 $(3S,4S)-[(1R)-\text{ヒドロキシエチル}]-4-[(1R)-\text{フェニルチオカルボニルエチル}]-1-\text{p-ニトロベンジルオキシカルボニルメチル}-2-\text{アセチノン}$ を得た。
 $\text{IR}_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3} (\text{cm}^{-1})$: 1740, 1680, 1600, 1515, 1360, 1205, 1180, 950, 740.

参考例16-2



$(3S,4S)-3-[(1R)-1-\text{ベンジルオキシカルボニルオキシエチル}]-4-[(1R)-1-\text{フェニルチオカルボニルエチル}]-1-\text{t-ブトキシカルボニルメチル}-2-\text{アセチノン}$

参考例16-3

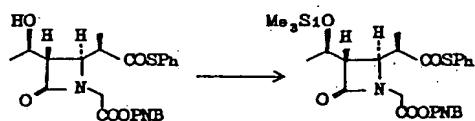


特開昭62-103084(42)

- 2 - アゼチジノンを得た。

IR^{neat} (cm⁻¹): 1755, 1690, 1600, 1515, 1340, 1250, 1180, 835; NMR δ (CDCl₃): 0.08 (3H, s), 0.09 (3H, s), 0.89 (9H, s), 1.28 (3H, d, J=6.0 Hz), 1.32 (3H, d, J=7.3Hz), 3.01 (1H, dd, J=2.3 と 7.3Hz), 3.16 (1H, dd, J=2.3 と 7.3Hz), 3.96 (1H, d, J=17.8Hz), 4.17 (2H, m), 4.31 (1H, d, J=17.8Hz), 5.20 (2H, ABq, J=13.5Hz), 7.25~7.45 (5H); 8.12 (2H, d, J=8.9Hz)。

参考例 1 6 - 4



(3S,4S)-3-[(1R)-ヒドロキシエチル]-4-[(1R)-フェニルチオカルボニルエチル]-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニルメチ

ル]-2-アゼチジノンより t-ブチルジメチルクロロシランをトリメチルクロロシランにかえて参考例 1 6 - 3 と同様の処理に付すことにより (3S,4S)-3-[(1R)-トリメチルシリルオキシエチル]-4-[(1R)-フェニルチオカルボニルエチル]-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニルメチル]-2-アゼチジノンを得た。

IR^{neat} (cm⁻¹): 1760, 1695, 1600, 1520, 1440, 1340, 1250, 1180, 950, 840, 740;

NMR δ (CDCl₃): 0.13 (9H, s), 3.04 (1H, d-d, J=23Hz, 7.6Hz), 3.15 (1H, d-q, J=23Hz, 7.0Hz), 3.92 (1H, d, J=18Hz), 4.38 (1H, d, J=18Hz), 5.21 (2H, ABq, J=13.5Hz), 8.12 (2H, d, J=8.9Hz)。

代理人 弁理士(8108) 大家邦久 

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.